UNIVERSITÉ PARIS-SUD FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

ANNÉE 1972 N° 61

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

RHODES - FEUILLETTE Alice, Sarah

NÉE LE 25-7-1941 A NEW-YORK

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

Perspectives de Recherche et Attitude Pratique devant le Cancer in situ épidermoïde du Col de l'Utérus et ses lésions frontières : Les Dysplasies et le Cancer microinvasif

LE PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DENOIX

UNIVERSITÉ PARIS-SUD FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

ANNÉE 1972 N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

RHODES - FEUILLETTE Alice, Sarah

NÉE LE 25-7-1941 A NEW-YORK

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

Perspectives de Recherche et Attitude Pratique devant le Cancer in situ épidermoïde du Col de l'Utérus et ses lésions frontières : Les Dysplasies et le Cancer microinvasif

LE PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DENOIX

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Si, à travers cette compilation, paraît un fil conducteur il faudrait y reconnaître l'optimisme éclairé de Peter Rhodes, emporté prématurément par un cancer.

o

o o

Ce texte est dédié à Madame I. Rhodes-Boulenger, qui tâche de créer un centre de dépistage polyvalent, ainsi qu'à tous les médecins qui luttent quotidiennement afin que les atteintes néoplasiques réintègrent le rang des autres maladies, et en particulier aux Docteurs J. Lebrun et L. Meeus-Bith.

o

o o

Je tiens à rendre hommage à Mademoiselle le Docteur L. Laporte, Directrice de la Division de la Recherche Médico-Sociale de l'INSERM, qui a permis l'aboutissement de ce travail entrepris dans le cadre de la Section "Cancer" de l'INSERM que dirige le Docteur M. Brunet.

o

o o

Je voudrais remercier pour leur collaboration précieuse :

Le Professeur P. Denoix
Le Professeur J. De Brux
Le Docteur H. Hébert
Le Docteur M. Basch
Le Docteur P. Harvay
Le Docteur J. Berlie
Monsieur F. Fagnani
Madame A. Brunet-Leclerc
Madame J. Samson
Madame M. Pouvesle
Madame C. Humbert
Madame C. Néra
Monsieur J-L. Feuillette

P L A N

I - INTRODUCTION 1

II - HISTOLOGIE 3

A - Historique de la définition du cancer in situ malpighien du col utérin et des lésions frontières intra-épithéliales 3

B - Définition du cancer microinvasif 31

C - Tentative de classification du cancer in situ 38

1 - Topographie et extension 38
2 - Aspect cellulaire 44
3 - Classification 44

D - Classifications dynamiques du cancer in situ et des lésions frontières 54

III - TECHNIQUES HABITUELLES DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DES LESIONS DU COL UTERIN 56

A - Cytologie 56

1 - Bref rappel historique 56
2 - Techniques d'étude cytologique 57
3 - Résultats 63

B - Colposcopie 83

1 - Techniques 83
2 - Classifications 84
3 - Conclusions 96

C - Colpomicroscopie 96

1 - Technique 96
2 - Résultats 97
3 - Conclusions 99

D - Histologie 100

1 - Techniques de biopsie 100
2 - Conclusions 102

E - Corrélation entre les résultats des examens cytologiques et la lésion histologique 119

1 - Introduction 119
2 - La correspondance entre cytologie et histologie 120

...

IV - EPIDEMIOLOGIE DU CANCER INVASIF DU COL UTERIN ET DES LESIONS PREINVASIVES

CONCEPTION EVOLUTIVE DES LESIONS PREINVASIVES DU COL UTERIN 141

A - Techniques permettant de suivre l'évolution "spontanée" des lésions préinvasives du col uterin 141

1 - Biopsie 141
2 - Cytologie et Colposcopie 143

B - Epidémiologie - Campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus et des lésions frontières - Taux de Morbidité 146

C - Résultats des études épidémiologiques 164

1 - Prévalences et Incidences 164
2 - Ages moyens 170

D - Evolution des lésions du col utérin 173
E - Facteurs étiologiques des lésions préinvasives du col utérin et du cancer invasif - Notion de population à haut risque 186
F - Efficacité des campagnes de dépistage 192
G - Conclusion : Schéma de la morphogénèse du cancer 194

V - ASPECTS THEORIQUES ET RECHERCHES CONCERNANT LE CANCER DU COL UTERIN ET SES LESIONS FRONTIERES 196

A - Voies nouvelles des techniques de dépistage et de diagnostic..... 196

1 - Etudes cytologiques 196
2 - Etudes histologiques 206
3 - Etudes enzymologiques et modifications du métabolisme cellulaire 210

B - Recherches étiologiques et évolutives concernant le cancer du col 214

1 - Etiologie virale 214
2 - Rôle de l'infection à Trichomonas 216
3 - L'expérimentation animale et en particulier l'étude de l'influence hormonale sur l'évolution des lésions du col utérin..... 217
4 - Autres travaux et théories concernant l'évolution des lésions du col utérin et en particulier l'influence des contraceptifs et de la grossesse 220

VI - PROBLEMES SOULEVES PAR UNE CAMPAGNE DE DEPISTAGE 227

A - La population à examiner 227
B - La périodicité des examens 237
C - Les méthodes de dépistage dont on peut disposer 243
D - La valeur de chacune de ces méthodes et la conduite à tenir - Taux de faux positifs et de faux négatifs - Taux de participation 249
E - Le coût pour un cancer détecté et les bénéfices escomptés 259

VII- TRAITEMENT

A - Le traitement du cancer in situ du col utérin 263
B - Existe-t-il un traitement préventif du cancer du col de l'utérus ? 294

VIII - CONCLUSION 297

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0025

I - INTRODUCTION

Ce travail a été entrepris dans le cadre de la Section "Cancer" de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en collaboration avec le Bureau des Etudes auquel nous avons voulu fournir les données médicales nécessaires à la conception et à l'application d'un modèle "d'histoire naturelle" du cancer malpighien du col de l'utérus.

C'est ainsi que nous avons été amenés à centrer notre intérêt sur le cancer non pas aux stades invasifs, mais à sa phase initiale, intra-épithéliale.

Nous avons employé les méthodes anciennes de recherche de bibliographie avec l'aide de documentalistes plutôt que de listings. En partant de quelques articles de base, nous avons tâché par la suite d'effectuer une étude complète en ce qui concerne les publications traitant du cancer in situ du col de l'utérus parus entre 1960 et 1970.

Nous n'avons pas la prétention de posséder des connaissances approfondies dans des domaines abordés tels que la statistique et l'anatomo-pathologie.

Cependant, au cours de notre analyse nous avons consulté des ouvrages de base et des spécialistes qui nous ont aidé à traiter les différents sujets :

- l'histologie ;
- les techniques de dépistage, et en particulier, la cytologie ;
- l'épidémiologie ;
- la recherche fondamentale ;
- les campagnes de dépistage ; et
- la thérapeutique.

Nous serions satisfaits si le lecteur instruit en une de ces branches trouve des éléments intéressants concernant celle-ci tout en prenant en considération l'ensemble du problème du cancer in situ qu'une équipe polyvalente serait à même capable de traiter.

Nous nous sommes arrêtés longuement sur l'anatomo-pathologie et l'historique de la définition de l'épithélioma intra-épithélial malpighien ou pavimenteux du col utérin afin de faire comprendre la complexité de celle-ci.

...

Dans les chapitres suivants ont été abordés des problèmes d'ordre pratique et théorique de ce cancer limité à l'épithélium malpighien, auquel nous donnons souvent l'adjectif plus bref d'"in situ".

Nous avons tâché de faire un tout de chaque chapitre, mais d'autant plus que certains auteurs abordent plusieurs questions, il nous arrive de revenir sur un article traité par ailleurs.

On trouvera parfois des conclusions brèves. Elles ont été fournies par un grand ensemble de données, qui même lorsqu'elles sont partiellement contradictoires permettent de dégager certains concepts.

Nous espérons que des idées de base et des notions sémantiques concernant le problème complexe de l'épithélioma intra-épithélial malpighien du col utérin apparaissent à travers ces pages.

II - HISTOLOGIE

A - Historique de la définition du cancer in situ malpighien du col utérin et des lésions frontières intra-épithéliales

A partir du début du vingtième siècle la notion de cancer in situ malpighien du col utérin est apparue progressivement sans que ce terme ait été employé au début pour désigner cette lésion. Parallèlement on a défini des lésions frontières, soit intra-épithéliales, soit microinvasives.

Pour des raisons de clarté d'exposé, nous considérerons d'abord l'historique du cancer in situ et des lésions frontières intra-épithéliales. Ensuite nous verrons à part l'historique des lésions microinvasives et les classifications du cancer in situ.

En 1867, puis en 1872, Waldeyer (754 & 753) défend une théorie selon laquelle les tumeurs épithéliales dérivent de cellules épithéliales pré-existantes. Waldeyer note l'existence de deux types histologiques de cancer invasif :

1) l'épithélioma malpighien qui, selon lui, aurait son origine dans les cellules de l'épithélium malpighien qui recouvre l'exocol ;

2) l'adénocarcinome qui aurait son origine dans les cellules de l'épithélium cylindrique qui recouvre l'endocol.

Chacun de ces cancers invasifs a son équivalent en lésion in situ, mais dans cet article nous n'étudierons que l'épithélioma malpighien in situ, dont on sait actuellement qu'il se développe au niveau de la jonction des deux épithéliums malpighien et cylindrique. Il peut naître également soit au niveau de l'exocol, soit au niveau de l'endocol.

C'est en étudiant l'aspect histologique de l'épithélioma malpighien du col utérin qu'est apparue, à la fin du 19e siècle, la notion de "cas limites" sans atteinte du stroma, mais parfois situés en bordure de lésions invasives typiques.

En 1886, Williams (780) décrit un cas précoce de cancer de la portion vaginale du col dont la nature n'était pas reconnue avec certitude "du fait de l'absence d'envahissement du stroma". La figure qu'il donne de cette lésion siégeant au niveau

...

de la jonction épithéliale montre une modification de l'architecture et des cellules de l'épithélium avec atteinte glandulaire alors que le stroma sous-jacent est normal en dehors d'une infiltration de type inflammatoire. Williams note que le cancer de l'exocol naît au niveau de la jonction squamo-cylindrique ou, parfois, en un ou plusieurs autres points de l'épithélium stratifié et qu'il s'étend vers les parois vaginales en "restant longtemps superficiel".

En 1900 Cullen fait une étude histologique portant sur la zone de bordure de plusieurs cancers invasifs du col de l'utérus (134). Il note ainsi une région de "transition de l'épithélium normal vers le cancer" caractérisée par des "anomalies de surface" :

. prolifération des couches profondes de l'épithélium avec disparition des couches superficielles ;

. sur le plan des caractères cellulaires, diminution du cytoplasme alors que les noyaux sont hyperchromatiques et serrés ;

. de plus, dans le stroma sous-jacent, infiltration de cellules rondes.

Ces anomalies superficielles font suite à une zone "d'envahissement des glandes cervicales" puis à la zone de cancer invasif avec atteinte du stroma. La description de Cullen correspond à un cancer-intra-épithélial adjacent à un cancer invasif.

En 1908, Schauenstein parle de "Oberflaechelcher atypischer Belag et atypisches Platten epithel" c'est-à-dire d'épithélium atypique. Il désigne ainsi une lésion qui correspondrait à un cancer limité à la zone épithéliale (631).

Ce sont Rubin, puis Shottlaender et col. qui mettent l'accent sur les critères cellulaires du diagnostic de malignité, en dehors de la notion d'envahissement du stroma.

En effet, en 1910, Rubin (613) décrit trois cas de cancer débutant ("incipient carcinoma"). Le cas III comporte un aspect histologique d'hyperplasie épithéliale l'épithélium malpighien recouvrant des glandes et dessinant des digitations profondes vers le stroma. L'aspect cellulaire est typique, sauf dans une région où l'on note des cellules à noyaux irréguliers hyperchromatiques, comportant des nucléoles géants et des mitoses irrégulières. Il en déduit l'existence de lésions "frontières" (borderline) du cancer malpighien du col, sans invasion du stroma, dont les critères de malignité seraient avant tout cellulaires.

...

Rubin adopte, en fait, les mêmes critères que ceux de l'épithélium carcinomateux" de Schauenstein, Sitzenfrey, Shottlaender et Pronai :

1° Contours cellulaires mal définis, surtout dans les couches profondes ;

2° Noyaux irréguliers, volumineux, hyperchromatiques, parfois en amas ;

3° Stratification cellulaire ébauchée seulement ; seules les cellules basales conserveraient leurs disposition palissadique.

En 1912, pour Schottlaender et Kermauner (645), la présence d'un "épithélium carcinomateux" est un facteur diagnostic plus important que l'invasion du stroma. Le terme qu'ils emploient en allemand est : "Krebsiger Oberflaec Henbelag".

Ewing, le premier en 1914, introduit la notion "d'états pré-cancéreux" et met l'accent sur l'existence d'atypies cellulaires observées dans certaines lésions du col utérin et du sein. La signification de ces états pré-cancéreux prête à discussion.

En 1916, Stone (688) émet les premières réserves sur la nature maligne des "états pré-cancéreux" ("precancerous changes") du col de l'utérus. Il dit qu'en fait le terme d'état pré-cancéreux est mauvais.

En 1920 Schiller, élève de Schottlaender, en appliquant son test clinique au Lugol, rapporte des études histologiques détaillées de "cas précoces d'épithélioma" du col de l'utérus (640, 641, 642, 643). Il émet l'hypothèse de l'existence d'une "période primaire" du cancer du col de l'utérus, caractérisée par la croissance lente d'une lésion épithéliale atypique qui n'envahit pas le stroma mais peut pénétrer à l'intérieur des glandes.

En 1924, Hinselmann permet d'étendre l'observation de "cas précoces de cancer" du col de l'utérus en introduisant la colposcopie. Nous y reviendrons.

En 1929, Novak (529), étudiant les "formes précoces" du cancer du col, dit que l'invasion est un critère nécessaire pour affirmer la malignité. C'est là, le début de la discussion sur la nature d'une lésion épithéliale d'aspect malin.

...

C'est en 1932, que Broders (96), en considérant les cancers épithéliaux, introduit le terme de "cancer in situ" :

"Le cancer in situ est une lésion dont les cellules épithéliales malignes n'ont pas migré au delà de la jonction de l'épithélium et du tissu conjonctif, c'est-à-dire au delà de la membrane dite basale... Le diagnostic du cancer in situ est basé surtout sur des altérations cellulaires" (The diagnosis of cancer in situ, as of cancer in general is based chiefly on altered cellular characteristics in contradictinction to the cellular situation). Broders cite les caractères anormaux des cellules cancéreuses prédominant sur le noyau : noyaux agrandis, irréguliers, hyperchromatiques, avec rapport nucléocytoplasmique élevé.

De 1929 à 1934, Smith et Pemberton (669) rapportent des cas de cancers du col de l'utérus, suivis au "Free Hospital for Women", pour lesquels l'étude rétrospective des biopsies a montré la présence de lésions in situ qu'ils nomment "cancer précoce" (early carcinoma).

En 1934, Novak pose encore la question de la nature maligne de lésions qu'il appelle maintenant des "épithélioma intra-épithéliaux", en discutant une publication de Schmitz concernant le diagnostic histologique précoce du cancer du col de l'utérus (644) : "Of much greater interest, are the cases of what may be called intra-epithelial epithelioma in which the epithelial layer shows unmistakable evidence of growth acceleration, with large, heavily stained nuclei, numerous mitoses, often parakeratosis, disparity in size of cells and nuclei, in short all the histologic characteristics of carcinoma except for heterotopia".

En 1937, Schiller parle de "preinvasive, surface carcinoma" (64 a).

En 1938, Stevenson publie les résultats d'une étude histologique (686) de près de 40 000 coupes de tissu provenant de cols de l'utérus, parmi lesquelles il trouve 18 cas de "lésions non invasives du col" de nature carcinomateuse possible ("non invasive potential carcinoma of the cervix"). Ces lésions qui naissent à la jonction de l'épithélium malpighien et cylindrique, sont caractérisées par des cellules épithéliales anaplasiques. Elles restent longtemps limitées à l'épithélium seul, mais peuvent parfois rompre la membrane basale et envahir le stroma. En effet Stevenson note deux cas d'évolution vers le cancer invasif : l'un en 8 ans et demi ; l'autre en 3 ans. Nous reviendrons sur ces caractères évolutifs.

...

En 1941, Muller utilise le terme de "stade 0" (stadium 0) (500 b).

En 1943, Knight (363) publie une étude de 406 épithéliomas malpighiens du col, observés de 1927 à 1943, parmi lesquels il a trouvé 17 "tumeurs superficielles intra-épithéliales non invasives" (superficial non invasive intraepithélial tumors of the cervix).

Par la suite, on utilisera aussi bien le terme de "cancer in situ" de Broders que celui "d'épithélioma intra-épithélial" de Novak et de Knight pour désigner une lésion d'allure maligne, localisée au niveau de l'épithélium du col utérin.

En 1948, Pund (562) définit ainsi les caractères du "carcinome pré-invasif" (reprenant le nom déjà cité par Schiller) : prolifération de l'épithélium avec altérations cellulaires ; les noyaux sont agrandis et hyperchromatiques, de taille irrégulière et il existe des figures mitotiques anormales ; le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé, la différenciation cellulaire est incomplète ; la lésion peut s'étendre aux glandes mais la barrière stromale n'est pas franchie.

Les critères du "carcinome pré-invasif" de Pund correspondent à ceux du "cancer in situ de Broders, et, de plus apparait la notion d'atteinte glandulaire possible alors que la lésion n'est pas à proprement parler invasive.

A la même époque, Papanicolaou (545) met au point une méthode d'étude cytologique, laquelle, adoptée dans le monde entier permet désormais une meilleure compréhension des cas précoces du cancer du col utérin. Nous y reviendrons.

En 1949, Wespi (765), de même que Muller en 41, appelle des lésions d'allure maligne du col, limitées à l'épithélium : "cancer au stade 0". Mais la plupart des auteurs s'accordent actuellement à ne plus utiliser une telle dénomination dont l'interprétation peut prêter à confusion.

En 1949, Galvin et Te Linde (206) font une mise à jour concernant le cancer cervical non invasif et reprennent le terme de Novak de "carcinome intra-épithélial" pour désigner une lésion caractérisée par :

- une perte de la stratification normale des cellules épithéliales ;
- une variabilité de taille et de forme cellulaires ;
- des noyaux hyperchromatiques avec figures mitotiques anormales fréquentes ;
- une ligne de démarcation avec l'épithélium normal perpendiculaire ou oblique.

Ces auteurs émettent l'idée du développement du cancer cervical à partir d'une hyperactivité des cellules de la couche basale. Ils déclarent que le diagnostic du "cancer intra-épithélial" doit être strictement histologique. Il faut en effet éliminer :

1° Un aspect in situ en périphérie d'un véritable cancer invasif ;

2° Un cancer microinvasif.

A partir des années 50 vont se suivre les descriptions détaillées du cancer in situ, avec leurs critères qui se rejoignent ou se différencient, et les concepts contradictoires d'absence ou de présence d'une maturation et d'une stratification de l'épithélium.

Parallèlement apparait la notion d'une lésion frontière : la dysplasie.

Les auteurs anglo-saxons, Younge et Reagan décrivent le cancer-in-situ comme une lésion indifférenciée, avec absence de maturation et de stratification.

En effet, en 1949, parait une publication de Younge (790) concernant 135 cas de "cancer in situ" du col de l'utérus, la plupart découverts par biopsie systématique au Free Hospital for Women dans le Massachussetts. Il considère comme cancers in situ de "diagnostic certain" les cas où l'épithélium est complètement indifférencié, avec dans près de 50 p. cent des lésions, extension aux glandes cervicales.

A côté du cancer in situ indifférencié, Younge distingue des lésions épithéliales où une certaine différenciation persiste et qui sont caractérisées par des cellules dyskaryotiques ou par une activité mitotique accrue.

En effet, il note l'existence de deux lésions comportant des cellules "anaplasiques" ou dyskaryotiques :

1° L'hyperactivité cellulaire basale (hyperplasie de Te Linde) : seul le tiers inférieur de l'épithélium est "anaplasique, avec à ce niveau, absence de différenciation et des noyaux anisomorphes, d'aspect désordonné avec rapport nucléocytoplasmique augmenté et mitoses en nombre accru ;

2° Les dysplasies, comportant trois degrés : ici, l'hyperactivité cellulaire basale est plus avancée, intéressant toute l'épaisseur de l'épithélium sauf quelques couches de cellules superficielles ; les trois degrés étant différents par l'importance de l'hyperchromatisme et de la dédifférenciation.

Il met à part l'"anaplasie dite de réparation" (qui correspondrait à la conception actuelle de métaplasie), caractérisée par une activité mitotique accrue sans que les cellules soient typiquement dyskaryotiques ; les noyaux des cellules basales sont rangés régulièrement et l'épithélium se différencie normalement.

...

En 1953, Reagan (569) est le premier auteur anglo-saxon à donner une description détaillée de la morphologie cellulaire d'une lésion "typique" de "cancer in situ" caractérisée par une absence de maturation en surface et la disparition de la stratification normale de l'épithélium par modification de la polarité cellulaire. Les cellules et les noyaux sont de forme et de taille variables. Le rapport nucléo-cytoplasmique est augmenté. Les noyaux sont hyperchromatiques, la chromatine est souvent granuleuse et on note des mitoses anormales.

Par ailleurs, Reagan (569), définit la dysplasie ou "hyperplasie atypique" comme une lésion similaire au cancer in situ du col utérin, mais moins étendue :"Il s'agit d'un groupe hétérogène, du fait d'une variabilité du degré des transformations, qui porte sur l'augmentation du taux de prolifération cellulaire qui est parfois de nature atypique... Par opposition au cancer in situ la dysplasie n'intéresse pas toute l'épaisseur épithéliale, et un certain degré de stratification normale persiste. En surface on note souvent une zone de parakératose ou d'hyperkératose... Les cellules proliférantes présentent d'habitude une maturation en surface, bien qu'en profondeur elles peuvent être indifférenciées. Les membranes cellulaires sont mieux délimitées que dans le carcinome in situ, les cellules sont agrandies et de taille et de forme variables. Les noyaux sont agrandis et leurs forme et taille varient. On note des mitoses normales et anormales au niveau de la lésion". Nous verrons ultérieurement que cette définition inclut, parmi les dysplasies, des lésions qui sont considérées par d'autres auteurs comme des cancers in situ différenciés.

Ainsi si la notion de cancer in situ est apparue au début du siècle, celle de dysplasie n'est apparue qu'en 1950, lorsqu'on eut mieux précisé l'aspect des diverses lésions intra-épithéliales.

Parmi les meilleurs critères proposés pour définir l'épithélioma intra-épithélial du col utérin, on note ceux établis à la suite du Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française à Alger en 1952 (759), où la notion d'une certaine conservation de la stratification est soulignée pour la première fois :

"L'épithélioma intra-épithélial (in situ ou préinvasif) est une lésion néoplasique maligne du revêtement du col (exo ou endocol) sans envahissement du tissu conjonctif sous-épithélial. Comme il n'y a pas de caractères cytologiques spécifiques de la cellule cancéreuse, on est obligé de rechercher des anomalies morphologiques dont le groupement permet de faire le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial. Le diagnostic histologique ne peut donc être fondé que sur des groupes de critères dont les plus importants sont :

1° Des anomalies cellulaires ;
2° Des anomalies architecturales de l'épithélium.

...

1° Anomalies cellulaires

A. Anaplasie. Irrégularité de taille et de forme des cellules, basophilie du cytoplasme, diminution ou disparition du glycogène, augmentation du rapport nucléo-plasmatique.

B. Atypies nucléaires. Gigantisme, multiplicité des noyaux, noyaux polylobés, anomalies nucléolaires telles que l'augmentation de volume et de nombre.

C. Anomalies de prolifération. Quantitatives : mitoses en nombre excessif.
Qualitatives : mitoses anormales (pluripolaires), anomalies de position des chromosomes ; possibilités de polyploïdie.
Topographiques : présence de mitoses dans les couches superficielles.

2° Anomalies architecturales

A. Discontinuité entre le revêtement normal et le revêtement pathologique en raison des anomalies sus-décrites.

B. Bouleversement structural avec disproportion de l'épaisseur relative des différentes couches (accroissement des couches indifférenciées). Quand tous ces caractères coexistent, le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial est probable. Mais aucun d'eux pris individuellement n'est spécifique, de sorte que le diagnostic ferme devient très difficile ou même impossible lorsqu'un petit nombre seulement de ces caractères est constaté. Les plus importantes sont : l'anaplasie ; les anomalies qualitatives de la mitose ; la discontinuité structurale .

Par la suite, en 1954, Bourg, Gompel et Pundel (79) s'attachent à donner des critères permettant d'affirmer la nature maligne d'une lésion intra-épit[illegible]iale :

1. Perte de la polarité cellulaire avec disparition de la stratification normale ;

2. Modifications nucléaires : à type d'hyperchromatisme avec anomalies de taille, de forme et avec rapport nucléo-plasmatique élevé ;

3. Mitoses en nombre exagéré dans toutes les couches, d'aspect normal ou pathologique ;

4. Localisation du processus malin à l'épithélium mais possibilité de pénétration intra-glandulaire ;

5. Glycogène cellulaire abaissé ou souvent nul ;

6. La lésion doit être assez étendue :

a) Elle doit occuper toute l'épaisseur de l'épithélium.
b) Elle doit occuper une zone contenant plus de 100 cellules.

...

En adoptant ces critères ils constatent que : "la surveillance prolongée de cas qui n'ont pas été traités pour diverses raisons a démontré la nature indiscutablement maligne de cette lésion". Cette conception évolutive sera considérée plus loin.

D'autre part Bourg & Coll. notent qu'il y a difficulté de différenciation entre lésion dysplasique et lésion "maligne non invasive".

En 1953, Dustin et Parmentier notaient parmi les mitoses anormales caractérisant le cancer in situ l'aspect de métaphase à trois groupes de chromosomes (169 b).

En 1953, Kottmeir parle de "precancerous changes" (387) pour désigner des lésions comprenant le cancer in situ.

En 1955, dans un livre concernant les "modifications pré-cancéreuses de l'épithélium cervical" (553) dont l'évolution est suivie par biopsie, Petersen préfère ne pas utiliser les termes habituels de dysplasie, de cancer in situ et de cancer microinvasif, pour ne pas préjuger de l'évolution.

Au lieu du "cancer in situ", Petersen parle de "hyperplasie épithéliale avec anomalies nucléaires", lésion caractérisée par : une "altération de la différenciation de l'épithélium cervical avec tendance à l'anaplasie, et présence dans toute l'épaisseur de l'épithélium ou presque, de noyaux anormaux par leur taille, leur forme, leur orientation, leur coloration, les mitoses étant fréquentes et souvent atypiques. La démarcation avec le tissu conjonctif sous-jacent doit être nette, et les différentes coupes ne doivent pas évoquer une invasion. L'existence d'une croissance de l'épithélium atypique au niveau des voies excrétrices des glandes, tendant à y remplacer l'épithélium normal n'est pas considérée comme un signe d'invasion, mais correspond au processus métaplasique dans le deuxième stade de réparation de Meyer.

Dans une coupe où l'on trouve à la fois de l'épithélium normal et de l'épithélium atypique, la démarcation entre les deux est presque toujours nette, le plus souvent en ligne oblique. Une infiltration à cellules rondes du tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium atypique est pratiquement constante".

Au lieu de "dysplasie", Petersen parle de "hyperplasie épithéliale simple", lésion caractérisée par : "Une prolifération de l'épithélium malpighien cervical, avec conservation de la stratification et d'un aspect nucléaire normal. La démarcation avec le tissu conjonctif du stroma sous-jacent est nette. Il peut exister une hyperkératose ou une parakératose dans les couches épithéliales superficielles". Il inclut dans le groupe des dysplasies, l'hyperactivité baso-cellulaire (ou hyperplasie de Te Linde), lésion dans

...

laquelle la "couche baso-cellulaire, au lieu de n'occuper que les une ou deux rangées normales, occupe une plus grande épaisseur épithéliale, sans qu'il y ait modification de l'aspect nucléaire régulier".

En 1959, l'opinion de McKay (463) est un peu différente. Pour lui, les dysplasies ont été définies par l'étude des cancers in situ, comme un phénomène de surface, accompagnant ou précédant le cancer in situ ou le cancer invasif. Il s'agit, selon lui, de lésions où la structure régulière de l'épithélium est perturbée. Il existe des mitoses dans la couche épithéliale au dessus de la couche basale. On note l'existence de cellules géantes ou multinucléées dans l'épithélium. Il existe des cellules à noyaux agrandis, à chromatine grossière, hyperchromatiques.

En 1956, Fennell publie une étude portant sur 118 cancers in situ dont il donne une définition histologique qui englobe des cas avec une certaine maturation cellulaire :

. épithélium ayant perdu sa stratification normale (mais avec possibilité d'une légère différenciation des trois couches superficielles) ;

. cellules à noyau anormal, de grande taille ;

. possibilité d'envahissement des glandes endocervicales (différente de l'envahissement de la basale qui définit le cancer invasif).

Le Congrès français de Chirurgie (491), à Paris en 1956, affirme le caractère irréversible du "carcinome in situ", tentant ainsi de séparer les lésions bénignes et malignes.
On voit encore apparaître le besoin d'adjoindre des critères d'évolutivité à la définition du cancer in situ.

En 1956, Siegler (158 bis) fait une étude comparative de diagnostics de plusieurs anatomo-pathologistes ; il conclut à la variabilité des critères histologiques du cancer in situ.

En 1957, Moricard (491 c) décrit l'aspect anormal des mitoses du cancer in situ comportant la précession chromosomiale.

En même temps que se précise le diagnostic différentiel du cancer in situ le nombre d'auteurs reconnaissant l'existence de formes différenciées augmente.

...

Ainsi, en 1960, Friedell, Hertig & Younge (197) publient un livre reprenant 235 cas de "cancer in situ" du col utérin suivis au "Free Hospital for Women". Ils notent une évolution de la définition du cancer in situ dans cet hôpital, par élimination de cas limites reconnus comme étant des dysplasies ou des cancers microinvasifs. D'après eux,un diagnostic certain de cancer in situ ne peut être établi qu'après étude histologique, puisqu'il s'agit d'une lésion ayant tous les caractères de malignité sauf l'invasion stromale : "En examinant toute l'épaisseur de l'épithélium anormal on note le plus souvent une perte de la polarité et de la maturation normales des cellules de la couche basale à la couche superficielle. Les cellules et leurs noyaux sont anisomorphes et souvent d'aspect atypique. Les noyaux sont habituellement hyperchromatiques et on note un nombre accru de figures mitotiques dans toute l'épaisseur épithéliale. De plus on constate un nombre variable de mitoses anormales. Il existe parfois une différenciation qui se traduit par une stratification, mais dans ce cas les couches comportent des cellules anormales évidentes. Au total, considérées seules ou dans leur ensemble, les cellules ont une allure néoplasique. De plus on note souvent une kératinisation anormale par son type ou sa topographie, par exemple une parakératose ou kératose de la surface de cet épithélium qui n'est normalement pas kératinisée ; une kératinisation isolée d'une cellule, ou la formation de perles épithéliales".

On voit qu'entre 1949 et 1960 l'opinion de Younge a varié et qu'il admet la possibilité d'une maturation cellulaire et d'une stratification dans le cancer in situ.

De plus, en 1960, Younge &Coll. notent en bordure de la plupart des cancers in situ qu'ils étudient, l'absence de ligne de démarcation entre épithélium bénin et malin, telle qu'elle a pu être observée par d'autres auteurs, et l'existence d'une zone de transition occupée par un épithélium hyperplasique souvent analogue du type de carcinome in situ. Par exemple, en bordure d'un carcinome in situ, Grade I, bien différencié, ils notent une hyperplasie à cellules à épines ("prickle cell hyperplasia) avec hyperkératose ou parakératose.

En 1961, au cours d'un symposium sur les lésions cervicales, Koss (382) affirme qu'il y a une grande variabilité entre les définitions du cancer in situ utilisées par différents laboratoires d'anatomo-pathologie.

En même temps, Bret et Coupez reconnaissent l'insuffisance de la définition histologique de cette lésion et les variations dues à l'interprétation qui en résultent.

Antoine, au cours de ce symposium (23), insiste sur la difficulté de faire un diagnostic définitif de cancer in situ sans avoir obtenu auparavant une biopsie par conisation, la biopsie par prélèvement simple, même répétée, pouvant passer à côté d'un cancer invasif ou microinvasif coexistant avec la lésion in situ. Nous reviendrons sur l'importance de la technique de biopsie dans le diagnostic du cancer in situ.

...

La difficulté du diagnostic histologique du cancer in situ est liée non seulement à l'impossibilité d'explorer toute la lésion au microscope, mais aussi à l'existence d'aspects histologiques trompeurs.

Ainsi, de 1960 à 1961, De Brux & Coll. consacrent des articles au problème du diagnostic différentiel du cancer in situ avec l'épithélium métaplasique immature indifférencié ; les dysplasies irrégulières et la dysplasie irrégulière aggravée (145, 146, 149). Ils insistent en particulier sur l'aide de la cytologie exfoliatrice. Ils posent la question : "le carcinome intra-épithélial du col utérin doit-il être démembré ?".

Selon De Brux, la "métaplasie active indifférenciée immature"typique" (multiplication des cellules de remplacement sous-cylindriques, de la région de jonction) réalise un aspect histologique avec "absence de différenciation cellulaire et d'architecture si troublant que de nombreux auteurs classent cet aspect comme un carcinome intra-épithélial" mais la "desquamation signe la nature bénigne".

La forme avec différenciation épidermoïde montre à l'examen des couches superficielles, l'évolution et la transformation progressive de la métaplasie en dysplasie irrégulière et l'exfoliation se fait comme celle d'une dysplasie irrégulière banale.

Le symposium sur le carcinome in situ de Vienne, au 2ème Congrès de Cytologie de Vienne, en 1961, (137) donne une définition limitée du "cancer in situ" : un empilement de cellules indifférenciées, basophiles, immatures, avec comme rare exception une forme différenciée, plus ou moins mature qui, pour la plupart des participants, correspond à la définition des dysplasies.

Au contraire, en janvier 1961, à l'hôpital Broca, au cours de la table ronde réunissant de nombreux spécialistes autour du problème des épithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin (492) on tend à adopter une définition plus large du cancer in situ, tout en précisant l'aspect histologique des lésions frontières.

Moricard y note : "L'étude des cancers pavimenteux "superficiels" poursuivie depuis plus de 30 ans a conduit à isoler l'épithélioma pavimenteux intra-épithélial ou épithélioma in situ ou cancer in situ du col utérin c'est-à-dire qu'il semble possible de réaliser un diagnostic de cancer avant l'invasion du tissu conjonctif par l'épithélium pathologique".

"La pénétration d'un épithélium pavimenteux pathologique dans une glande cylindrique est généralement interprétée comme étant une lésion superficielle non invasive. Cet accord est très important"...

"Le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial repose essentiellement sur la constatation d'une proli-

...

fération intense anormale et persistante (métaphases avec chromosomes dispersés) dans un épithélium pavimenteux cervical souvent anaplasique où le glycogène a très généralement disparu, la membrane basale réticulaire étant régulière, le chorion étant peu infecté. C'est en fait le caractère superficiel d'une prolifération épithéliale anormale persistante qui impose le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial. "On peut ainsi en séparer les conditions similaires" qui sont pour nous des lésions dystrophiques non cancéreuses où les noyaux sont irréguliers et où il existe une anaplasie plus ou moins marquée".

Moricard fait une description anatomo-pathologique des "états dystrophiques pavimenteux cervicaux" en distinguant trois types de lésions :

1° La "métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique" :

En bordure de plages de cellules épithéliales d'aspect pavimenteux, dépourvues de glycogène "on trouve des cellules qui ont conservé un aspect cylindrique tout à fait typique et qui sont mucicarminophiles. Dans certains cas la structure des cellules cylindriques peut avoir disparu. Si la métaplasie pavimenteuse" ... s'étend "à l'intérieur des glandes cervicales, cela donne un aspect analogue à celui des bourgeons d'un épithélioma baso-cellulaire"...

2° Les "lésions dystrophiques régulières de l'épithélium pavimenteux" :

"Elles réunissent les dysplasies régulières et les leucoplasies".

La dysplasie régulière est ainsi définie : "Dans l'ensemble, la structure de l'épithélium pavimenteux est peu modifiée. Il n'y a pas de kératinisation des couches superficielles ; la lésion essentielle est la disparition brusque ou la forte diminution de la charge en glycogène".

"Les leucoplasies régulières sont des épithéliums pavimenteux stratifiés où il existe en plus, dans les couches superficielles, un stratum granulosum avec une zone de kératinisation superficielle, c'est-à-dire une zone de desquamation avec des cellules anucléées kératinisées".

"Aussi bien dans les dysplasies régulières que dans les leucoplasies il peut exister une hypercanthose qui est généralement discrète ; le fait essentiel est que les structures nucléaires et nucléolaires restent régulières. Les noyaux sont de taille sensiblement égale. Il n'y a pas de mitoses dans les couches superficielles de l'épithélium pavimenteux".

3° "Les dystrophies irrégulières" réunissent certaines dysplasies, atrophies épithéliales et certaines leucoplasies.

Dans les lésions de dysplasie irrégulière, "Il n'y a pas de différenciation des couches superficielles, il existe une

...

anaplasie, les cellules conservent des noyaux relativement volumineux"...

"Le fait pour nous essentiel est que dans ces lésions, à la disparition du glycogène et aux anomalies nucléaires, ne s'associe pas une prolifération épithéliale superficielle anormale, les mitoses sont rares. On les trouve seulement dans les couches profondes. Ce sont des lésions que nous avons tendance à classer comme suspectes et qui constituent une zone limite entre l'épithélioma intra-épithélial et les lésions dystrophiques que l'on peut actuellement qualifier de bénignes... Elles représentent environ 10 p. cent de la totalité de nos cas de dysplasies ; la présence des irrégularités nucléaires doit provoquer un examen cervical minutieux, pour rechercher s'il n'existe pas un épithélium intra-épithélial".

On voit que Moricard, comme la plupart des auteurs français reconnait deux catégories de dysplasies, régulières et irrégulières.

Au cours de cette même table ronde, Hamperl déclare : "Nous ne pensons pas que la disparition complète de la stratification soit un critère tellement important qu'en son absence on doive rejeter le diagnostic de cancer in situ... Il est particulièrement frappant qu'à partir d'épithéliums nettement aplatis dans leurs couches superficielles se développent des boyaux envahissant les glandes en profondeur, ces boyaux correspondant en tous points au cancer in situ".

En 1961, Kamineizky, (325) définit la "dysplasie ou hyperplasie épithéliale atypique "comme une anomalie des couches profondes de l'épithélium, avec maturation normale en surface (ce qui la différencierait du cancer in situ), comportant des cellules anormales immatures et atypiques. Il distingue en fait trois degrés de dysplasie comme la plupart des auteurs anglo-saxons :

1er degré : "Mild" (dysplasie mineure) : le tiers profond seul présente des anomalies ;

2e degré : "Moderate" (dysplasie modérée) : anomalies occupant 1/3 à 2/3 de l'épaisseur ;

3e degré : "Advanced" (dysplasie avancée) : anomalies intéressant plus de 2/3 de l'épaisseur.

En 1962, Bettinger, au 1er Congrès International de Cytologie exfoliatrice (763), entend par dysplasie toute anomalie de la différenciation épithéliale se développant en surface ou au niveau des glandes, autre que le cancer in situ. Il ne distingue que deux degrés de dysplasie : "high or low" (D. régulière ou irrégulière).

...

On voit qu'en abordant les dysplasies il est important de considérer d'emblée leur classification, puisque seul le degré 2 des auteurs français, ou le degré 3 des auteurs anglo-saxons, représente véritablement une lésion frontière avec le cancer in situ.

Bettinger donne, comme au Congrès de Vienne, une définition limitative du cancer in situ : dans toute l'épaisseur épithéliale il y a absence de différenciation ; le processus peut intéresser les glandes cervicales ; on peut noter un léger applatissement des cellules en surface.

Weekes, en 1962, (762) donne du cancer in situ une définition plus large que celle du Congrès de Vienne : différenciation incomplète avec perte de la stratification normale et de la polarité nucléaire et anomalies cytologiques classiques.

Au Congrès International contre le cancer de Moscou de 1962, l'accent est mis sur le diagnostic différentiel du cancer in situ.

Golbert (218) note les caractères du cancer in situ par rapport au cancer invasif : morphologie similaire, les deux lésions pouvant de plus être bordées par des processus prolifératifs ; absence d'invasion stromale dans le cancer in situ, mais pour cet auteur il y a rupture possible de la membrane basale à un stade avancé.

Pokrovsky (557), au cours de ce même congrès, note que le diagnostic de cancer in situ peut être porté en excès dans 50 p. cent des cas. Il en est ainsi parmi 121 biopsies réexaminées dans un laboratoire central d'anatomo-pathologie russe, qui comprenaient en fait des dysplasies et des métaplasies indifférenciées.

Selon Klavins (361) un critère différentiel entre dysplasie et cancer in situ serait la polarité de la couche cellulaire basale qui n'est conservée que dans les dysplasies.

En 1962, Graham et Sotto, (226) soulignent l'importance, devant une suspicion de cancer in situ du col utérin, de faire un bilan complet comportant au besoin la nouvelle technique de conisation afin d'éliminer l'existence d'un cancer invasif.

Ils donnent comme au congrès de Vienne, une définition limitée du "cancer in situ" :

1. perte de la stratification et de la polarité ; absence de différenciation en surface ;

...

2. Les noyaux ont des caractères de malignité ; le dessin chromatinien est grossier et irrégulier et les noyaux sont de taille et de forme variables ;

3. Le cytoplasme est réduit, facteur responsable de l'aspect serré des noyaux ;

4. La couche basale a perdu son aspect caractéristique en palissade (critère différentiel avec la dysplasie citée par Klavins) ;

5. La lésion intéresse toute l'épaisseur de l'épithélium ;

6. La membrane basale est intacte, et il n'existe pas d'invasion du stroma sous-jacent ; les glandes endocervicales sont envahies dans 70 à 90 p. cent des cas (ce qui n'est pas un signe d'invasion) .

Parfois il existe une ligne oblique de démarcation nette entre l'épithélium normal et le cancer intra-épithélial. Les perles épithéliales sont rares et font évoquer une invasion".

Des lésions qui ne présenteraient qu'une partie de ces caractères seraient des dysplasies. Selon Graham & Sotto & Coll. l'histologie est nécessaire pour faire le diagnostic définitif de dysplasie, un cancer in situ ou invasif devant être éliminé.

En 1962, Reagan, qui avait décrit en 1952 les critères morphologiques du cancer in situ, définit les dysplasies par rapport à ceux-ci (574).

En 1962, Palmer et De Brux, dans l'encyclopédie médico-chirurgicale (543) déclarent qu'il faut adopter le terme de dysplasie plutôt que celui "d'épithélium atypique" d'Hinselmann pour désigner une lésion caractérisée par des anomalies de stratification et de maturation au cours de l'épidermisation par multiplication des cellules de réserve au niveau d'une dystrophie (ectropion ou ectopie).

Ils distinguent les dysplasies régulières et irrégulières.

Les dysplasies régulières sont caractérisées par une différenciation et une stratification quasi-normales, mais coexistant avec des perturbations de la maturation cytoplasmique et nucléaire.

Les dysplasies irrégulières sont caractérisées par une maturation tardive et dysharmonieuse avec stratification absente, ébauchée ou très tardive, et posent un problème de diagnostic différentiel avec le cancer in situ.

En 1962, Fruhling (199) consacre une étude histologique imposante aux "épithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin". Son historique souligne l'intérêt du Congrès d'Alger de 1952 où : "les meilleurs critères" "pour définir l'épithélioma intra-épithélial du col utérin ont été proposés".

...

D'après Fruhling : "Par définition et quel que soit son siège, l'épithélioma intra-épithélial possède tous les attributs d'un cancer sauf l'irruption dans le chorion sous-jacent. Il s'agit donc d'une prolifération morphologiquement maligne, d'évolution irréversible, mais ne dépassant pas les limites de l'épithélium pavimenteux ou cylindrique, du revêtement et des glandes".

Fruhling note des anomalies d'architecture et des anomalies cytologiques caractéristiques du cancer in situ :

"Absence d'architecture organoïde de la néoformation : Cette absence d'organisation structurale est apparente dès le faible grossissement. Les coulées néoplasiques sont faites d'éléments indifférenciés ou peu différenciés, à disposition anarchique. La couche basale a perdu son individualité"... les cellules sont "de taille et de forme irrégulière, avec désorientation de leur axe, protoplasme hyperchromatique et nombreuses mitoses à tous les niveaux. Il s'agit habituellement d'éléments indifférenciés, donc sans charge en glycogène. L'extrême polymorphisme cytologique de ce néoplasme ne permet souvent pas de distinguer sa partie superficielle de sa partie inférieure".

"Anomalies cytologiques":
"Elles consistent essentiellement en une augmentation du rapport nucéo-protoplasmique, en atypies des noyaux et en troubles des mitoses".

L'augmentation du rapport nucléo-protoplasmique est évidente... son évaluation planimétrique est statistiquement significative, et, fait important, ne subit pas de modification notable de la profondeur à la surface.

Les atypies nucléaires sont marquées ...

Les anomalies des mitoses constituent un des caractères les plus singuliers de l'épithélioma intra-épithélial.

Les mitoses sont en nombre excessif. Leur localisation se fait dans toutes les couches... leur répartition est assez irrégulière...

En fait, les mitoses présentent surtout des anomalies morphologiques : mitoses paraissant incluses dans une membrane nucléaire, anomalies du nombre de chromosomes, anomalie de position des chromosomes sur le fuseau (métaphases à trois groupes ou mitoses bipolaires), anaphase avec dispersion très irrégulière des chromosomes aux pôles du fuseau".

Nous reverrons le fait que Fruhling classe les épithéliomas intra-épithéliaux qu'il a observés en forme extensive et forme expansive.

En 1963, Gompel rappelle comme Fruhling (222) la valeur des critères histologiques du cancer du col utérin adoptés au Congrès d'Alger de 1952.

De plus Gompel constate que : la "dysplasie épithéliale du col utérin est une lésion de la muqueuse malpighienne, caractérisée par des anomalies de structure de l'épithélium et des atypies

...

cellulaires diverses" se différenciant de l'épithélioma intra-épithélial "par la plus grande discrétion des anomalies cellulaires et la conservation de l'architecture générale de l'épithélium".

Ainsi selon Gompel : "La dysplasie épithéliale se caractérise par la combinaison des lésions élémentaires suivantes :

1° Hyperplasie des couches basales, notamment C1, C2, avec ou sans anomalie cellulaire ; la couche basale augmente d'épaisseur et empiète sur les couches intermédiaires ; les cellules basales sont normales ou montrent des modifications cytologiques discrètes : augmentation de taille des cellules ou des noyaux, irrégularité de forme ;

2° Anomalies de taille et de forme des noyaux et des cellules, principalement dans les couches profondes et intermédiaires de l'épithélium ;

3° Hyperchromatisme nucléaire ;

4° Présence de mitoses normales ;

5° Acanthose, c'est-à-dire hyperplasie des couches basales du corps muqueux avec accentuation de la structure papillaire ;

6° Infiltration leucocytaire et histiocytaire du stroma sous-jacent ;

7° Leucoplasie, c'est-à-dire kératinisation exagérée ; présence de granulations d'éléidine dans la couche C4 et de ponts intercellulaires dans les couches c2-c3-c4".

Au total,"les critères suivants sont en faveur de la nature bénigne de la lésion :

1° Polarité cellulaire conservée, c'est-à-dire orientation normale des cellules dans toutes les couches de l'épithélium ;

2° Persistance d'une différenciation malpighienne en surface (couches cornées)..."

En 1964, Vinokur (737), comme Antoine en 1961, note que l'on pourrait faire le diagnostic de cancer in situ alors qu'il s'agit en fait d'un cancer invasif, si l'on se base seulement sur la biopsie à la pince et que l'on n'a pas de conisation. Sur 130 cas de cancers in situ découverts par biopsie simple il note 49 cancers stade 1 après conisation.

Shiller-Volkova (656), en 1964, après étude comparative cyto-histologique de 95 cancers in situ et de cancers invasifs incipiens, ne note pas de signes différentiels entre ces deux lésions. En effet, dans les deux cas il existe des cellules dyskaryotiques et des cellules atypiques dans la couche parabasale et dans les différentes couches épithéliales, avec des signes cytologiques de dégénérescence maligne.

...

En 1965, Hamperl (256) rapporte des observations de modification de l'épithélium normal vers le cancer in situ au niveau du col de l'utérus. Dans ces cas l'épithélium de surface et l'épithélium cylindrique des glandes sont remplacés par un épithélium atypique avec perte de la stratification normale, polymorphisme nucléaire, mitoses typiques et atypiques s'étendant dans les couches superficielles.

En 1965, Huguier (267) donne une définition limitative du cancer in situ, semblable à celle des Congrès de cytologie de 1961 et de 1962 :

1° Les différentes couches pavimenteuses de l'épithélium ne sont plus reconnaissables ; il y a homogénéisation (en admettant toutefois l'existence d'une variété avec kératinisation en surface) ;

2° L'on retrouve la même cellule pathologique en superficie comme en profondeur : cellules irrégulières de taille et de forme, basophiles, sans glycogène, avec anomalies nucléaires : gros noyaux ; mitoses nombreuses et atypiques.

En 1965, Bret, (92) distingue trois groupes de dysplasie, selon l'aspect histologique (et colposcopique sur lequel nous reviendrons) :

1° La dysplasie régulière où la maturation est perturbée mais où il y a stratification et différenciation épidermoïde ;

2° La dysplasie irrégulière, où la maturation est tardive et perturbée, la stratification est absente ou ébauchée, tardive ; la différenciation épidermoïde est tardive ou ébauchée ;

3° La "dysplasie suspecte" qui correspondrait en fait à deux lésions différentes :

1. la métaplasie active interdifférenciée (avec maturation, stratification et différenciation nulles et multiplication intense) ;
2. l'épithélioma in situ avec anomalies nucléaires et mitoses anormales.

En 1966, Donat (163) considère que la dysplasie est une lésion histologique comportant des modifications de degré moindre que celles du cancer in situ.

En 1966, Govan, (224) classe comme "lésions malignes", dysplasie et cancer in situ, caractérisés par des anomalies de la disposition, de la morphologie et de l'activité des cellules épithéliales.

...

Il divise les dysplasies en deux groupes, selon le degré d'anomalie cellulaire :

1° "Dysplasie régulière ("mild") : Anomalies cellulaires : asynchronisme de différenciation et de maturation nucléaire et cytoplasmique, avec présence dans les couches superficielles, de cellules ayant un cytoplasme quasi-normal et un noyau agrandi , irrégulier et souvent hyperchromatique..."

2° Dysplasie irrégulière ("severe") : Les modifications sont beaucoup plus marquées, les cellules étant plus atypiques et la stratification n'étant qu'ébauchée. La maturation cellulaire est moins importante que dans la dysplasie régulière, le rapport nucléo-cytoplasmique étant élevé. Les noyaux anisomorphes sont serrés ; les mitoses souvent anormales sont nombreuses et situées à des niveaux différents.

Il considère la perte complète de la stratification comme un critère différentiel entre cancer in situ et dysplasie irrégulière.

En 1966, Silcar, (661) dit que l'épithélioma intra-épithélial est une lésion où "toute l'épaisseur de l'épithélium stratifié est remplacé par des cellules morphologiquement semblables à celles du cancer invasif". De plus "la lésion intéresse souvent les glandes sous-jacentes (clefs or tunnels).

On notera qu'une certaine confusion dans la classification des cancers in situ peut naître de l'emploi du terme d'anaplasie, tantôt pour désigner l'aspect cellulaire,et tantôt pour caractériser l'aspect histologique à proprement parler avec absence de différenciation des couches cellulaires.

A la onzième conférence clinique sur le cancer, en 1966, (389) Kottmeier inclut dans le diagnostic du cancer in situ les "dysplasies dites sévères", où la stratification est persistante, pourvu que l'on note dans l'épithélium, de la membrane basale à la surface, une anaplasie (cellulaire) marquée, des formes atypiques et un polymorphisme.

En 1967, Varangot, dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale, donne du cancer in situ la définition suivante :

- lésion siégeant toujours à la zone de jonction de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique du canal endocervical, comportant :

1. Des anomalies cytologiques :

. noyau : chromatine augmentée, taille augmentée, nucléoles augmentées ;
. cytoplasme : modification des affinités tinctoriales ;
. mitoses : nombre augmenté ; mitoses pluripolaires.

2. Des anomalies d'architecture : disparition de la maturation normale (anaplasie) ; toutes les cellules de l'épithélium ont même aspect (729).

...

La Revue du Praticien consacre un numéro au cancer du col de l'utérus en 1967, où Cartier donne une définition de la lésion caractéristique du cancer in situ (107) :

"1° Anomalies de l'architecture de l'épithélium

... la plus importante est l'anaplasie ou l'absence de différenciation des couches cellulaires, qui s'accompagne de l'absence de glycogène.

2° Anomalies des cellules

a) Anomalies du cytoplasme et des membranes cellulaires

Les cellules de l'épithélioma intra-épithélial ont un cytoplasme peu abondant, dense et basophile. La microscopie électronique a mis en évidence le caractère fibrillaire de ce cytoplasme. Les membranes cellulaires apparaissent souvent épaissies en microscopie électonique et, les ponts inter-cellulaires sont rarement visibles. Le microscope électronique montre qu'il existe une indifférenciation des membranes cellulaires et des desmosomes (Moricard & Cartier).

b) Anomalies des noyaux interphasiques

Les noyaux sont inégaux, habituellement volumineux. Leur forme est très irrégulière : ils sont polylobés, allongés, souvent perpendiculairement à la surface de l'épithélium. Les cellules multinucléées sont fréquentes. La membrane nucléaire est épaisse. La structure chromatinienne est très anormale : dense, avec de gros blocs de chromatine et des nucléoles volumineux, souvent multiples. Ces anomalies existent dans toutes les couches des cellules, surtout dans les cellules superficielles dont la desquamation permet d'identifier la lésion sur les frottis.

c) Anomalies des cellules en division

Ces anomalies portent sur le nombre, le siège et la forme des mitoses. ... les mitoses sont nombreuses et surtout elles se trouvent dans toutes les couches de l'épithélium, avec une prédominance dans les couches moyennes. Moricard a montré que les mitoses étaient souvent groupées en centres de prolifération.

Les anomalies de structure des mitoses sont habituelles L'aspect le plus fréquent est celui de métaphase avec un ou quelques chromosomes situé à l'écart de la plaque équatoriale, formant parfois l'aspect de métaphase à trois groupes de chromosomes. Moricard pense qu'il s'agit de chromosomes en précession sur le fuseau.

Les mitoses pluripolaires sont plus rares. Elles sont caractérisées par la coexistence ou l'enchevêtrement de plusieurs fuseaux achromatiques et la formation de plusieurs plaques équatoriales. La polyploidie ou augmentation du nombre des chromosomes est plus rare et ne se voit que dans 10 p. cent des cas (Moricard)".

...

Ainsi Cartier donne une définition limitée du cancer in situ mais souligne l'importance des anomalies de la cellule en division.

A côté de l'épithélioma intra-épithélial, Cartier distingue les "états dystophiques du col utérin" :

1° Ectopie papillaire ou état "physiologique" de la muqueuse ;

2° Métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique (par multiplication des cellules de réserve sous l'épithélium cylindrique) ;

3° Dysplasies à noyaux réguliers ; anomalies de différenciation des couches cellulaires et de la charge en glycogène ; absence d'anomalie nucléaire et de prolifération anormale" (un certain nombre d'états dysplasiques à noyaux réguliers seraient formés à partir de l'épithélium glandulaire par un processus de métaplasie pavimenteuse : nous reviendrons sur les conceptions évolutives).

4° Etats leucoplasiques (différenciation anormale de l'épithélium : couche de kératose superficielle).

Fait intéressant, Cartier met à part les dysplasies à noyaux irréguliers qui, seules, formeraient une lésion frontière avec le cancer in situ. On y note l'absence de différenciation, l'absence de glycogène ; les noyaux sont anormaux, irréguliers, hyperchromatiques ; mais il n'y a pas de prolifération anormale.

La définition que donne en 1967 Novak (530), du cancer in situ, est restrictive puisqu'il dit qu'il s'agit d'une lésion intéressant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui est remplacée par des cellules qui ont même aspect microscopique que les cellules témoignant d'un cancer invasif avec perte complète de la stratification et sans envahissement au niveau de la membrane basale.

A côté du cancer in situ, Novak distingue l'hyperplasie basale et les dysplasies :

1 - Hyperplasie basale, avec prolifération anormale des cellules basales et parabasales, diminution des couches habituelles de cellules différenciées en surface ; et

2 - Les dysplasies comportant trois degrés d'anomalies

Lésions caractérisées par l'apparition de cellules de type basal dans les couches superficielles de l'épithélium, avec des modifications atypiques telles que : tendance kératinisante ; éosinophilie cytoplasmique ; atypies nucléaires.

Selon l'extension en épaisseur, il distingue :

1° La dysplasie mineure "(mild)" : les cellules "anaplasiques" s'étendent sur 1/4 à 1/3 de l'épaisseur à partir de la couche basale.

...

2° La dysplasie modérée "(moderato atypism)" comporte des anomalies cellulaires sur (1/2 à 2/3) de l'épaisseur épithéliale. Il peut s'agir de cellules de type parabasal ou basal,avec cellules non kératinisantes de petite ou de grande taille ; de cellules atypiques par leur maturation précoce ; de grandes cellules kératinisantes. De plus, on note une perte de la polarité, l'irrégularité de la structure épithéliale.

3° La dysplasie irrégulière "(marked atypism)", où les cellules dysplasiques "envahissent" 75 à 90 p. cent de l'épithélium. Il y a disposition irrégulière de ces cellules comme dans le cancer invasif. On note côte à côte : des régions où les cellules basales et parabasales s'étendent dans la zone superficielle ; des régions avec maturation anormale précoce, avec kératinisation, noyaux multiples et nucléoles multiples et cytoplasme pâle.

En 1967, Kramer (394) distingue, à côté du cancer in situ, la "dysplasie prémaligne de l'épithélium cervical", comportant des cellules atypiques et une maturation cellulaire en surface.

La définition du cancer in situ que donne Kramer est la suivante : lésion caractérisée par des cellules de type néoplasique, intéressant l'épithélium seul, avec peu ou pas de maturation en surface.

En 1967, Homomquist, (281) insiste sur la variabilité de la classification histologique du cancer in situ et des lésions proches du col de l'utérus ainsi que l'avait fait Siegler en 1956. Il compare la classification en 5 catégories de 118 coupes histologiques obtenues après conisation du col de l'utérus, faite par 7 histologistes auxquels les critères suivants avaient été soumis :

catégorie 1 : négative : col normal, cervicite chronique ou métaplasie squameuse ;

catégorie 2 : dysplasie de Reagan ou hyperplasie squameuse atypique ;

catégorie 3 : cancer in situ (définition large) : cellules anormales dans toute l'épaisseur épithéliale ; il peut exister une différenciation en surface, mais les noyaux des cellules indifférenciées sont anormaux ;

catégorie 4 : cancer microinvasif : zones invasives de petite taille dans le stroma ;

catégorie 5 : cancer invasif : des cordons cellulaires anormaux envahissent le stroma.

En moyenne l'accord de classification entre les 7 histologistes n'était que de 54 p. cent. Le désaccord maximum concernait les frontières du cancer in situ avec les dysplasies et le cancer microinvasif.

...

En 1967, l'OMS, réunissant à Genève des experts mondiaux, donne une définition intéressante du cancer in situ, qui inclut des formes différenciées : "Le carcinome in situ peut être défini comme une lésion ayant les caractères histologiques et cytologiques du carcinome, mais limitée à l'épithélium de surface de l'exocol et/ou de l'endocol. Les caractères histologiques en sont les suivants :

La stratification normale de l'épithélium disparaît de la membrane basale à la surface. Les cellules de surface sont aplaties, les noyaux sont étroitement entassés et hyperchromatiques. Ils sont dispersés plus souvent de façon verticale ou plus diagonale qu'horizontale. Le cytoplasme est étroit et ne subit qu'une faible ou une improbable différenciation. Les mitoses sont fréquentes, s'étendant jusqu'aux couches les plus superficielles. On rencontre souvent des mitoses anormales.

Parfois, des lésions avec des anomalies cellulaires présentent une maturation nette, plus marquée vers la surface. De telles lésions peuvent être incluses dans le groupe du carcinome in situ".

En 1967, Grubb (244) déclare que la dysplasie sévère est l'équivalent d'un cancer in situ différencié.

En 1967, Timonen (710) distingue dysplasie bénigne et dysplasie maligne.

En 1968, Hall, (253) classe les dysplasies selon trois degrés :

1° "Slight" (lésion intéressant moins d'un tiers de l'épaisseur épithéliale) ;

2° "Moderate" (lésion intéressant 1/3 à 2/3 de l'épaisseur épithéliale ;

3° "Marked" (lésion intéressant plus de 2/3 de la couche épithéliale.

En 1968, Hulme (293), dans une étude portant sur le cancer in situ, donne une définition de la lésion établie selon 22 réponses sur 38 hôpitaux de l'Etat du Connecticut :

- perte de la stratification normale ;
- perte de la maturation normale ;
- cellules atypiques avec noyaux hyperchromatiques tendant à occuper toute l'épaisseur épithéliale ;
- mitoses en nombre accru et dont certaines sont anormales ;
- membrane basale intacte ;

en somme tous les caractères histologiques du cancer en dehors de l'invasion.

...

En 1968, Kern caractérise le cancer in situ (348) :

1 - Perte de l'architecture normale de l'épithélium malpighien avec :

1° Stratification absente ou ébauchée en surface ;

2° La couche basale normalement caractérisée par des cellules en rangs serrés est mal définie ici ; (caractère différentiel avec les dysplasies citées par Klavins) ;

3° Absence de différenciation au-dessus de la couche basale ;

4° Il existe des cellules serrées dans toute l'épaisseur de l'épithélium ;

5° Des cellules plates à noyau hyperchromatique ne peuvent être trouvées qu'en surface ;

Les ponts intercellulaires ne sont pas visibles le plus souvent.

2 - Anomalies cellulaires :

1° Les contours de chaque cellule ne sont pas nets ;

2° Les réserves en glycogène sont absentes le plus souvent ;

3° Le cytoplasme est réduit ;

4° Les noyaux sont ovalaires ou ronds, hyperchromatiques avec grains grossiers de chromatine, de taille variable avec rapport nucléoplasmatique élevé ;

5° Les mitoses sont nombreuses, non limitées à la couche basale, avec des atypies dont la plus fréquente est l'aspect de métaphase à trois groupes de chromosomes (Dustin & Parmentier, 1953).

En 1969, Laburthe-Tola (402) dit que le cancer in situ du col de l'utérus est une lésion naissant à la jonction des muqueuses pavimenteuse et cylindrique, faisant rupture brutale avec l'épithélium normal caractérisé par des cellules ne contenant pas de glycogène, anormales avec anaplasie comportant des atypies nucléaires et des mitoses nombreuses et anormales.

La définition histologique que donnent Laffargue & Cabanne (151) en 1969, du cancer in situ, est importante dans la mesure où est soulignée la possibilité de conservation de la stratification de l'épithélium :

"Le carcinome intra-épithélial est constitué par un épithélium pavimenteux anormal, ayant une basale conservée et séparé de l'épithélium normal par une limite le plus souvent rectiligne et nette. Les cellules dans cet épithélium se multiplient à tous les étages et leurs mitoses s'effectuent en désordre dans toutes les directions.

...

Leurs noyaux sont hyperchromatiques et anisochromatiques, de structure grossière, de forme irrégulière, de taille très variable, presque toujours très supérieure à la normale. Le rapport nucléo-cytoplasmique est augmenté. Les mitoses sont souvent atypiques, pluripolaires. Le nombre des chromosomes est variable, leur migration anormale (précession chromosomiale, Moricard, 1957)".

"Cet épithélium dysplasique a des épaisseurs inégales ; sa basale a un contour irrégulier sinueux sous la pression d'une prolifération excessive. Il envahit les glandes et comble leur lumière, mais il ne détache pas de cordons cellulaires dépourvus de basale dans les espaces conjonctifs. Cependant, l'idée d'une lésion cancéreuse s'impose d'autant mieux que le carcinome intra-épithélial a la même structure que les "lésions de bordure" décrites, dès 1912, par Schauenstein, Schöttmuller, Kermaueur, au voisinage des carcinomes invasifs....On dit que le carcinome intra-épithélial est caractérisé par l'anaplasie et ses cellules sont dites indifférenciées. Ces qualificatifs sont ambigus parce qu'ils s'appliquent autant aux désordres structuraux qu'aux troubles maturatifs. Or le trouble maturatif ne conduit pas nécessairement à la perte de toute structure normale".

Laffargue & Cabanne soulignent l'existence de cancers in situ avec une stratification conservée, rejoignant l'observation analogue des experts de l'OMS en 67, de formes présentant une maturation nette.

Laffargue & Cabanne (151) distinguent plusieurs variétés de dysplasies les unes bénignes, les autres suspectes de malignité :

"1° Dysplasies bénignes. Ces lésions sont très fréquentes dans la zone de jonction exo-endocervicale et dépendant en grande partie des remaniements qu'on y observe. Cependant, elles peuvent exister isolément dans la région exocervicale ou dans l'endocol. Elles ont pour caractères communs une structure pavimenteuse et une limite en général nette les séparant de l'épithélium normal. Les assises cellulaires y sont assez régulières mais leurs cellules peuvent présenter des anomalies parfois importantes. Elles sont lugonégatives...".

"2° Leucoplasie... kératinisation orthoplasique de l'épithélium pavimenteux avec ou sans hypercanthose, avec ou sans infiltrat leucocytaire, avec ou sans sclérose" (conséquence d'une hyperactivité régénératrice) ;

"3° Hyperactivité basale... caractérisée par une activité prolifératrice des cellules génératrices basales, dont l'extrême intensité est sans proportion avec celle d'une simple activité de réparation. Les cellules sont moins bien alignées, les basales onduleuses : les mitoses nombreuses débordent dans la couche intermédiaire. Des troubles maturatifs existent constamment et sont essentiellement caractérisés par la présence de cellules dyskératosiques.

...

"4° Dysplasie à cellules intermédiaires. Sauf une mince couche basale, l'épithélium dysplasique est uniquement constitué par de grandes cellules bien délimitées, irrégulièrement polyédriques, à cytoplasme clair plus ou moins riche en glycogène. Le noyau est volumineux, quelquefois de contour irrégulier et chiffonné".

En 1971, De Brux (150), note que l'on a groupé sous le vocable "dysplasies" des lésions caractérisées par une perturbation à des degrés divers, de l'architecture et de la morphologie cellulaire.

Les dysplasies se traduisent par... un bouleversement dans l'ordre d'apparition et dans l'importance relative de la différenciation, la croissance cellulaire, la stratification et la maturation qui concourent à l'édification de l'épithélium malpighien. "Ces notions permettent de diviser les dysplasies en deux variétés suivant l'importance des perturbations :

1° Les dysplasies régulières ou discrètes

"... dont l'architecture se rapproche de celle d'un épithélium normal.. la différenciation se fait en bonne place.. la stratification s'ordonne régulièrement.. la croissance tend à être complète.. mais elle peut être perturbée au niveau de différentes couches donnant :

- l'hyperplasie des cellules basales qui occupent environ le tiers inférieur de la hauteur épithéliale.." ;
- l'hyper ou hypoacanthose : épaississement ou amincissement de la couche de cellules à épines.

"Les troubles de la maturation qui "personnalisent" la dysplasie touchent soit les cellules de surface réalisant une leucoplasie, soit les cellules de toutes les couches en raison d'un déséquilibre entre les processus de la maturation du cytoplasme et celle du noyau".
"La leucoplasie prend le type : parakératosique.. ou kératosique.."
"La dysharmonie de maturation nucléo-cytoplasmique réalise deux images : "La dyskaryose se manifeste par une rétraction incomplète des noyaux qui restent volumineux jusqu'à la surface.. la structure chromatinienne reste hétérogène"."

"La dyskératose ou maturation erratique n'intéresse qu'une cellule à la fois et à des niveaux différents . Elle témoigne d'un décalage entre l'évolution du cytoplasme et celle du noyau".

.."Les dysplasies régulières apparaissent donc comme des lésions polymorphes.

2° Les dysplasies irrégulières ou sévères

"Ce sont des lésions dont l'architecture n'offre que de lointaines ressemblances avec celle d'un épithélium épidermoïde normal..

- la différenciation dans les couches profondes est faible ;

...

- la croissance cellulaire ne dépasse pas le stade de cellule basale ou de petite cellule intermédiaire ;

- la stratification tardive n'intéresse que les dernières couches de l'épithélium ;

- la maturation nucléocytoplasmique est particulièrement perturbée. Les cytoplasmes restent basophiles sur presque toute la hauteur de l'épithélium, compte tenu d'une orangeophilie superficielle.. Les anomalies nucléaires sont plus marquées que dans les dysplasies régulières.. réalisant une dyskaryose sévère. Les mitoses persistent longtemps".

Selon De Brux les "dysplasies irrégulières représentent les cheminements successifs de l'épithélium métaplasique actif indifférencié vers des épithéliums plus structurés". Mais il s'agit ici, d'une conception dynamique de la lésion que nous aborderons plus loin.

De Brux, en 1971, insiste sur l'importance de cerner de près la définition "encore floue" de l'épithélioma intra-épithélial. "Le carcinome intra-épithélial ou in situ peut être défini comme une lésion dont la morphologie est celle des cancers invasifs du col, mais dont elle ne possède pas, au moins temporairement, le potentiel de pénétration dans les tissus. La lésion, en effet, s'étale à la surface du col, remplaçant l'épithélium malpighien ou cylindrique en s'insinuant dans les recessus glandulaires. Le carcinome intra-épithélial constitue donc une entité qui le sépare : - des cancers invasifs qui détruisent le stroma du col, embolisent et métastasent dans les ganglions ;

- des dysplasies, lésions de morphologie variable, secondaires à une réépidermisation anormale, mais dont l'évolution est difficile à prévoir.

Nettement distinct des carcinomes invasifs, il évolue à la surface des épithéliums du col sur un rythme lent, sans réaction inflammatoire ni nécrose sous-jacente témoignant d'une véritable "acceptation" de l'hôte. Différent des dysplasies il devient envahissant au bout d'un temps variant entre trois et dix ans.

Mais tant qu'aucun critère de routine ne permettra pas de faire la distinction entre les cellules bénignes et malignes, le diagnostic de carcinome in situ devra se faire sur l'examen histologique associé à l'examen cytologique".

On voit que la définition d'épithélioma malpighien intra-épithélial s'est précisée au cours des années avec l'apparition de la notion de formes différenciées analogues des lésions invasives. Cependant le critère de diagnostic selon l'aspect cellulaire et histologique reste mal défini et la question se pose encore : s'agit-il d'une dysplasie irrégulière ou d'un cancer in situ ?. Dès lors la plupart des anatomo-pathologistes tranchent selon leur expérience personnelle en portant un avis concernant l'évolutivité de la lésion. Mais les critères permettant de prévoir cette évolution ne sont pas bien établis comme nous le verrons plus loin.

...

B - Définition du cancer microinvasif

La notion du cancer microinvasif est née avec celle de cancer in situ et s'est développée parallèlement.

En 1910, Rubin décrit une érosion du col, avec cicatrisation excédant la métaplasie habituelle, et surtout avec des "nids cellulaires" dans le stroma "(cell nests)" ; sans continuité avec l'épithélium malpighien ; comportant des cellules irrégulières, à noyaux anisomorphes, agrandis, hyperchromatiques et présentant des mitoses anormales (613).

En 1921, Cullen (134 b) décrit un cas de cancer in situ de l'exocol, comportant des prolongements épithéliaux vers le stroma et en un seul endroit une région d'envahissement du stroma isolée de la surface ("nest of altered epithelial cells scattered in the stroma").

En 1939, Younge (789) étudie un cas de lésion épithéliale de l'exocol avec une invasion du stroma de 4 mm de profondeur.

En 1944, Te Linde et Galvin (697) décrivent 11 cas de "cancers précoces" du col de l'utérus, avec dans 10 cas la constatation d'une zone d'invasion minime.

En 1946, Taylor (696) présente un cas de "cancer précoce" du col utérin avec invasion minime à l'étude histologique.

En 1949, Younge (790) constate lors de l'étude de 135 cancers in situ l'existence de 5 cas de "cancer microinvasif".

En 1949, Galvin (206) note, sur 75 cancers in situ diagnotiqués par biopsie, 55 cas "d'invasion microscopique" après étude de la pièce d'hystérectomie.

Il peut s'agir de cancers microinvasifs ou de lésions plus importantes.

En 1952, Stoddard (687) rassemble 45 cas publiés comme étant des cancers du col utérin à leur début, et il en précise les détails histologiques.

En 1953, Mestwerd, donne beaucoup d'importance à un cancer intermédiaire entre l'atypie aggravée et le stade clinique 1 : "le microcarcinome". Il s'agit d'un néoplasme franchement envahissant, mais ne dépassant pas 5 mm de diamètre

Ce serait d'une lésion plus importante que le cancer microinvasif.

...

En 1955, Petersen, (553) désigne comme "cas limites" (borderline cases) un groupe histologique avec les caractéristiques du cancer in situ, et sur une ou plusieurs coupes, un aspect évoquant une invasion débutante.

En 1955, Fennell (175) note 8 cas de "microcarcinome" sur une série de 116 épithéliomas intra-épithéliaux, et constate la nette tendance à la kératinisation des pointes d'invasion et la rupture simultanée de la membrane basale en différents points.

En 1956, Antoine (25 b) insiste sur l'interprétation ambigue possible du terme "microcarcinome", en rappelant que cette lésion peut déjà être métastatique, et qu'il s'agit d'une étape évolutive avancée qui est précédée par des images d'invasion plus précoces. Ainsi Antoine différencierait cancer microinvasif et microcarcinome.

En 1958, Friedell (197) consacre un article au problème de l'"invasion stromale de début", dans le cancer in situ du col utérin.

En 1959, Hamperl (199) décrit une "invasion précoce" du stroma, en estimant que les éléments cellulaires qui rompent la membrane basale pour pénétrer dans le tissu conjonctif, ne conduisent pas forcément à un cancer envahissant du fait de la possibilité d'une réaction conjonctive ou d'une destruction par les polynucléaires.

En 1960, Fidler (199) décrit 16 cas d'épithélioma au tout début de l'envahissement, mais avec une tendance à la confluence. L'envahissement part dans 10 cas du revêtement endocervical juxtajonctionnel, 4 fois des glandes, et 2 fois de la muqueuse exo-cervicale. Il s'agirait ici, de microcarcinomes, selon la définition d'Antoine.

En 1960, Friedell (198) évoque 46 cas de cancers invasifs précoces qu'il a étudiés et parmi lesquels il note 8 ayant des foyers "microscopiques" d'invasion.

En 1961, Petersen (555) rend compte d'observations de cas limites du cancer (borderline cases) où une ou plusieurs coupes montraient une suspicion d'invasion" et qui correspondraient à "l'invasion précoce du stroma de Hamperl".

Au "Symposium sur les lésions cervicales "de 1961, Boyes & Fidler (85) présentent une étude de 504 cancers in situ parmi lesquels 31, ou 6 p. cent contiennent un "foyer microscopique d'invasion"

...

et 20, ou 4 p. cent contiennent des lésions invasives "occultes". Ils désignent comme foyer microscopique d'invasion des lésions où plusieurs prolongements épithéliaux ont rompu la membrane basale, mais ne montrent pas une croissance confluente. Ces foyers sont minuscules et le plus souvent ont un aspect de maturation plus importante que celle constatée au niveau des glandes ou en surface. Ils désignent comme "occult carcinoma" des lésions invasives confluentes, mais trop petites pour se manifester sur le plan clinique.

On voit qu'il est important de marquer l'opposition entre le cancer microinvasif et le cancer "occulte".

En 1962, Fruhling (199) décrit 16 épithéliomas pavimenteux à leur extrême début d'invasion.

..."7 d'entre eux avaient été classés primitivement dans le groupe des épithéliomas intra-épithéliaux de forme expansive et seul l'examen de nouvelles coupes multiples a permis leur reclassement. "On note" à côté de l'envahissement, un épithélioma intra-épithélial typique. Chaque cas comporte plusieurs foyers intra-épithéliaux de forme expansive et une variété histologique prédominante (7 prolifératlons indifférenciées, 3 prolifératlons différenciées et 6 prolifératlons intermédiaires)".

Fruhling constate que l'envahissement se fait de cinq façons différentes, soit à partir de l'épithélioma de surface, soit à partir de l'épithélioma glandulaire ;

a) A partir de l'épithélioma de surface :

1° "Pointes d'invasion, à base assez trapue et à extrémité effilée, s'insinuant dans le chorion. Elles montrent une maturation nette des cellules par rapport au reste de la prolifération épithéliomateuse..." Cette description correspond à celle du "foyer microscopique d'invasion" de Boyes et Fidler.

2° "Aspect papillomateux, par accentuation de l'aspect godronné avec, par endroits, rupture franche de la basale et importante stroma-réaction.." avec vascularisation particulièrement importante, une lymphangite au voisinage pouvant parfois être le seul élément confirmant l'invasion.

3° "Epaississement marqué et localisé de la prolifération épithéliomateuse avec disparition de la totalité de la membrane basale et stroma-réaction intense à son voisinage".

b) A partir de l'épithélioma intra-glandulaire :

4° "Petits bourgeons d'envahissement avec effraction très limitée de la basale, aboutissant à une prolifération pédiculée dans le chorion"... Cette description correspondrait souvent à un cancer microinvasif.

5° "Bourgeonnement massif, paraissant être consécutif à une expansion sur tout le pourtour de la glande avec disparition fréquente de la membrane basale"

Les descriptions 2, 3 et 5 d'envahissement de Fruhling correspondraient plutôt à des microcarcinomes ou à des cancers occultes.

...

En 1963, Frick (196) classe comme "cancer invasif débutant" les lésions parmi lesquelles il distingue deux types de cancer microinvasif :

1a0 : Lésions frontières (borderline)

1a1 : Carcinome microinvasif inférieur ou égal à 3 mm

1a2 : Le carcinome microinvasif atteignant au maximum 5 mm

En 1963, Wierdis (775) décrit 4 aspects de cancer microinvasif du col utérin :

1° La forme "bulbaire" : éléments néoplasiques en treillis, se développant au niveau de la membrane basale et la dépassant au cours d'une prolifération progressive ;

2° La forme "tentaculaire" : où à la base d'un carcinoma intra-épithélial, le stroma est infiltré par des éléments néoplasiques ;

3° La forme "diffuse" : invasion du stroma par des cellules néoplasiques isolées ;

4° Forme naissant de la lumière glandulaire.

En 1964, Morton, (494) désigne comme "incipient carcinoma" des lésions allant du cancer in situ simple, au cancer in situ avec atteinte lymphatique et au cancer invasif n'atteignant pas plus de 5 mm de profondeur dans le stroma. Ce terme englobe en fait des lésions très différentes.

En 1964, Beyer, (62) étudie 8 cas de "cancer microinvasif", localisés dans la région 9-11 heures du col, au voisinage de la jonction squamo-cylindrique.

En 1964, Fettig, (180) distingue 4 groupes parmi une classification la "étendue" :

1° "Invasion stromale précoce" : infiltration la plus petite, ou cancer de surface ;

2° "Infiltration en pointe" ou cancer microinvasif ;

3° "Infiltration confluente" sans réaction inflammatoire et ne dépassant pas 5 mm, ou microcarcinome ;

4° "Infiltration réticulée", forme dangereuse du microcarcinome mal délimitée.

On voit une différenciation entre le terme de "cancer microinvasif", utilisé pour désigner un foyer isolé et celui de "microcarcinome" utilisé pour désigner une infiltration confluente.

...

En 1964, Way, (760) définit le cancer microinvasif comme une lésion avec invasion non équivoque du stroma, mais avec absence de symptomatologie. Il s'agit en fait du cancer occulte.

En 1964, Cristopherson publie un rapport concernant plusieurs cas de cancer microinvasif du col utérin (127).

En 1965, Hamperl (256) fait une étude sur le cancer in situ du col de l'utérus et note que le cancer microinvasif commence dans une région délimitée, souvent au sein d'un cancer in situ.

Dans un autre article publié en 65, Hamperl, (257) note la difficulté de faire le diagnostic entre cancer in situ et cancer microinvasif. Il constate l'existence de stades de transition vers le cancer invasif :

1° Infiltration simple, liée à la pénétration d'un épithélium malpighien atypique dans les glandes cervicales profondes (catégorie IIIc d'Hinselmann) ;

2° Invasion réticulée du stroma à partir d'un cancer in situ.

En 1965, Kaufmann, (337) publie une étude sur 130 cas de cancer précoce où il distingue :

1° Le cancer in situ avec invasion précoce du stroma ;

2° Le cancer "microinvasif typique" :"En général un cancer microinvasif ne devrait pas dépasser 10 mm en surface et 5 mm en profondeur".

3° Le cancer "microinvasif".

En 1966, Antoine, (25) limite la définition du cancer microinvasif : lésion avec envahissement débutant ne dépassant pas 5 mm de profondeur dans le stroma.

En 1966, Govan, (224) désigne comme "micro-carcinoma" des lésions où une invasion minime s'associe au cancer in situ. "On doit suspecter le microcarcinome quand il existe des prolongements d'épithélium anormal dans le stroma ou quand il existe des amas discrets de cellules épithéliales anormales dans le stroma". "Il est donc important d'examiner les bords de la lésion suspecte..."

En 1966, Kottmeier,(389) dit qu'il est plus important de bien classer les lésions invasives précoces que d'établir la classification des cancers in situ.

...

En 1967, Alousi, (10) note la difficulté du diagnostic du cancer microinvasif lorsqu'il y a une inflammation qui modifie la ligne de démarcation en l'épithélium et le stroma. Selon lui on doit identifier l'invasion néoplasique entourée d'un infiltrat lymphocitaire n'envahissant pas l'épithélium alors que dans la lésion inflammatoire il existe un infiltrat mixte cellulaire, lymphocytaire, plasmocytaire et à polynucléaires qui intéresse l'épithélium et le stroma adjacent.

En 1967, Margulis, (450) déclare que le terme de "cancer microinvasif" est mauvais du fait qu'il est utilisé par gynécologues et histopathologistes pour désigner des lésions dont l'étendue en profondeur et la confluence sont variables. Il dit qu'il faudrait plutôt parler de cancer in situ avec extension ou de stade 1a. Cependant il retient la valeur de la limite en étendue en profondeur de 5 mm qui correspondrait (de façon empirique) à des lésions sans extension lymphatique.

En 1967, à la réunion des experts mondiaux de l'OMS, ( ) les notions de "micro-carcinome" de Mestwerdt et de carcinome in situ avec invasion, ne sont pas reprises et l'on souligne le caractère envahissant du carcinome dès qu'il a pénétré dans le stroma du col.

En 1967, Cartier, (107) note que le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial repose sur la recherche et l'élimination d'une invasion localisée, l'invasion étant définie comme la dissémination dans le tissu conjonctif de bourgeons épithéliaux n'ayant aucun rapport de continuité avec l'épithélium bordant et cette absence de rapport avec l'épithélium de surface ne pouvant être prouvée que par des coupes en série complète, technique longue. Sans que l'étude histologique soit aussi rigoureuse, certains critères non absolus, permettent d'évoquer le caractère invasif de la lésion :

- la présence de bourgeons épithéliaux en dehors de l'enveloppe des glandes cervicales (Moricard ;

- la disparition de la continuité de la membrane basale réticulaire, visible sur les imprégnations argentiques est un signe habituel d'invasion, en notant qu'il pourrait s'agir d'un phénomène transitoire et qu'il existe des cancers invasifs étendus avec une membrane basale autour des bourgeons invasifs ;

- l'aspect de bourgeons épithéliaux à contours irréguliers, lobulés, avec des étranglements, l'absence d'ordination palissadique des cellules épithéliales à la périphérie des bourgeons ;

...

- la plus grande taille des cellules dont le cytoplasme est plus large et plus clair dans les nodules invasifs (un aspect très évocateur : bourgeon avec aspect en palissade et une hernie de cellules plus claires et plus larges) ;

- un aspect cytologique spécifique du frottis, confirmé par certains cytologistes, serait lié en fait à des signes indirects inconstants (nous y reviendrons).

En 1968, Seidl, (653) affirme, que l'invasion débute à la jonction épithéliale au niveau d'une lésion in situ.

En 1968, Nichols, Boyes & Fidler, disent (523) que le cancer microinvasif est une lésion répondant aux critères du cancer in situ, avec de plus, un ou plusieurs petits foyers d'invasion à travers la membrane basale de l'épithélium de surface ou de l'épithélium glandulaire. Toute confluence de ces foyers invasifs ferait passer la lésion de la catégorie des lésions microinvasives à celle des cancers invasifs occultes, lesquels, bien qu'ils ne se traduisent pas sur le plan clinique, montrent à l'examen au microscope, une invasion de quelques millimètres ou plus.

En 1969, Laburthe-Tola (402) note que lorsque la membrane basale a "cédé" "il y a authentique invasion limitée". Cependant il faut discuter avec l'aspect de glissement épithélial au fond d'un cul de sac de glande ou en plan de coupe, qui pour Delarue, ne s'accompagnerait pas d'une réaction du stroma. Moricard trace une ligne fictive réunissant les culs de sac glandulaires : en deçà on parlerait de cancer in situ ; au delà commencerait l'invasion.

Le problème du diagnostic différentiel entre cancer in situ et cancer microinvasif est lié à la difficulté de bien limiter la membrane basale surtout au niveau d'un épithélioma intraglandulaire. Nous reverrons cette discussion en abordant la classification des cancers in situ.

Mais d'autre part le cancer microinvasif est de diagnostic différentiel difficile avec les cancers "occultes", ou des lésions microscopiques déjà assez importantes pour faire redouter des métastases lymphatiques. Il faut regretter, avec Margulis, le fait que certains auteurs classent comme cancer microinvasif des lésions qui parfois dépassent les 5 mm de profondeur (limite donnée par Antoine, Wierdis, Morton, Kaufmann & Margulis) ou qui sont confluentes.

Rappelons, cependant, qu'à l'OMS, on a souligné le caractère envahissant du carcinome dès qu'il a pénétré dans le stroma du col utérin.

...

C - Tentative de classification du cancer in situ

L'épithélioma intra-épithélial du col de l'utérus tel qu'il a été défini par différents auteurs est une lésion naissant en un ou plusieurs points situés au niveau de la jonction de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique.

A partir de la lésion de début il y a une extension plus ou moins importante en profondeur et en surface.

Le type des cellules anormales (plus ou moins indifférenciées) pourrait conditionner la rapidité de cette extension.

On voit l'intérêt de tenter une classification d'une telle lésion.

1 - Topographie et extension du cancer in situ du col utérin

En 1954 Bourg considère (79) qu'un épithélioma intra-épithélial:- doit occuper toute l'épaisseur de l'épithélium ;

- doit occuper une zone contenant plus de 100 cellules atypiques.

Selon une publication de Fennell, en 1956, (175) le cancer in situ, s'étend à partir de la région de jonction cylindro-malpighienne, pour former une circonférence complète. Mais au début la lésion est assez petite pour pouvoir être entièrement enlevée par une biopsie à la pince ; parfois il existe des foyers indépendants.

Friedell, en 1960, (198) note sur une étude histologique de 235 cas de cancer in situ du col qu'il existe un "envahissement glandulaire" dans 91 p. cent des cas, (différent de l'invasion stromale) : "L'envahissement fréquent des glandes endocervicales s'explique par les faits suivants :

1. Le cancer in situ peut commencer au niveau de l'épithélium recouvrant la surface endocervicale ou de celui qui recouvre les glandes ou les cryptes du col ;
2. Le cancer in situ intéresse le plus souvent l'endocol, au début de l'atteinte alors que l'épithélium malpighien du col endovaginal à distance de la jonction squamocylindrique n'est pas atteint ;
3. L'épithélium de revêtement de l'endocol est contigu à l'épithélium des glandes qui peuvent être ainsi envahies par extension directe ;
4. Les canaux glandulaires ou les cryptes s'ouvrent à proximité les uns des autres au niveau de la surface endocervicale et on comprend dès lors leur envahissement lors d'une extension minime au niveau de cette surface".

...

Takeuchi et McKay, en 1960, (694) observent une grande variabilité de l'extension en surface du cancer in situ, qui, dans les lésions très peu étendues peut occuper seulement 16 mm2 mais qui dans les lésions fréquemment associées à une dysplasie occupent une surface moyenne de 1,5 cm2. Ces auteurs notent qu'il existe une corrélation entre la surface des cancers in situ, supérieure ou égale à 1 cm2 et le nombre de glandes endocervicales envahies.

En 1960, Fluhmann, (188 bis) dit que le cancer in situ naît au niveau de la jonction de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique, c'est-à-dire au niveau d'une région de transition à cellules immatures.

Fanger, en 1960, (173) constate l'origine fréquente du cancer in situ au niveau de l'orifice cervical externe et son extension dans l'endocol et parfois vers la portio vaginalis. Cependant il note que le cancer "in situ" peut exister sous forme de foyers multicentriques.

Au symposium sur les lésions cervicales en 1961, Hillemanns (265) dit que le développement du cancer du col de l'utérus est considéré comme étant un processus unicentrique, situé au niveau de la jonction squamo-cylindrique dans environ 70 p. cent des cas. Mais il fait état de l'observation de plusieurs cas de développement multicentrique de cancers pouvant être de type différent ou de stade différent : - cancer in situ de l'exocol et cancer in situ de la vulve ou de la partie inférieure de la paroi vaginale ;
- cancer in situ de l'exocol et adénocarcinome invasif de l'endocol ou du corps de l'utérus. Ainsi, il existerait plusieurs foyers potentiels de cancer activés simultanément.

Il est important de noter avec Ober, en 1961, (492) les variations physiologiques de la jonction de l'épithélium cylindrique et pavimenteux cervical en fonction de l'âge et de l'état hormonal (sans différence entre des femmes ayant ou n'ayant pas eu des enfants) : "Chez l'enfant, l'épithélium malpighien pénètre dans le canal cervical, les glandes muqueuses sont situées au-dessus de l'orifice externe du col. Cette image change complètement avec la puberté. L'épithélium cylindrique rejoint l'épithélium pavimenteux à la surface externe du col. Vers 35 ans cet ectropion se recouvre superficiellement d'épithélium pavimenteux, les glandes se localisent cependant encore à la surface externe du col". Ainsi, sur l'examen de 853 utérus cet auteur n'a noté qu'une seule région de jonction située au niveau de l'orifice externe du col.

...

Hamperl, lors de la table ronde de Broca de 1961 (492), constate que le cancer in situ peut dépasser les limites de l'épithélium superficiel, "en poussant des boyaux massifs dans le stroma". "Les parties du stroma comprises entre les prolongements épithéliaux sont divisées en papilles hautes et irrégulières. Les bourgeons épithéliaux restent toujours séparés du stroma par des limites nettes et des contours lisses. Nous appelons "bourgeonnement massif" cette image qui se rencontre non seulement dans le territoire de l'épithélium superficiel, mais aussi dans les glandes remplies par l'épithélium pathologique. Ce remplissage glandulaire peut parfois prendre des proportions inquiétantes.. Nous parlons de "bourgeonnement massif progressé".

En 1962, Graham et Sotto (226) notent que dans le cancer in situ toute l'épaisseur épithéliale est intéressée, et que les glandes endocervicales sont atteintes dans 70 à 90 p. cent des cas.

En 1962, Fluhmann (190) explique la haute fréquence de l'envahissement glandulaire (gland involvement) et sa différence avec un véritable caractère envahissant de la lésion. Il considère que la muqueuse cervicale normale, plutôt qu'une structure en glandes tubulaires, présente des "recessus" principaux et secondaires et des processus exophytiques. Le cancer in situ aurait une origine simultanée en surface et au niveau de ces "tunnels".

En 1962, Margulis (449), après une étude portant sur 8 cas de cancer in situ du col utérin s'étendant à la partie supérieure du vagin (d'origine embryonnaire commune), souligne l'importance de garder présent à l'esprit le fait que le cancer in situ du col, lésion non invasive, peut s'étendre au delà du col.

En 1962, Fruhling publie une étude importante concernant 68 épithéliomas intra-épithéliaux du col pour lesquels il possédait une pièce opératoire avec inclusion totale du col utérin (199).

Il note des arguments topographiques étayant l'hypothèse de l'origine de la plupart des épithéliomas intra-épithéliaux à partir de la zone de transition épithéliale. Ainsi il rappelle les études de Fluhmann, en 1959 portant sur la jonction de l'épithélium pavimenteux avec l'épithélium cylindrique (continuation directe ou recouvrement partiel des glandes O) et sa topographie variable avec l'âge, remontant dans le canal cervical après 45 ans. A l'âge moyen des sujets présentant des cancers in situ, cette zone de transition est située au niveau de l'orifice externe. Ainsi la "majorité des épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin débutent à la hauteur de l'orifice cervical externe".

...

"L'épithélioma intra-épithélial a une longueur moyenne de 0,89 cm et s'étend plus dans le canal cervical que sur la portion vaginale du col". Dans 25 p. cent des cas seulement la lésion est endocervicale. Fruhling note que les glandes cervicales sont intéressées par la prolifération néoplasique dans 85 p. cent des épithéliomas. Dans un seul cas il a noté deux foyers néoplasiques distincts : un sur l'exocol et un deuxième dans le cul de sac vaginal.

L'extension circonférentielle de la lésion, sur le pourtour orificiel serait proportionnelle à la longueur de la lésion :

. dans 18 p. cent des cas la totalité de la circonférence est intéressée ;
. dans 60 p. cent des cas les 3/4 de la circonférence ;
. dans 22 p. cent la moitié environ de la circonférence".

En considérant l'extension en profondeur, Fruhling note que : "L'architecture générale des épithéliomas intra-épithéliaux présente en fait, deux comportements significatifs par rapport au chorion muqueux. Dans l'un, la prolifération néoplasique remplace simplement l'épithélium de revêtement et des glandes sans modifier, en apparence, la disposition préexistente de la membrane basale et du chorion. Dans l'autre, la croissance néoplasique, plus active, forme des bourgeons altérant les rapports topographiques habituels entre l'épithélium et le support conjonctif sans toutefois montrer d'envahissement du chorion" (ceci correspondrait au "bourgeonnement massif"de Hamperl).

Nous verrons plus en détail l'extension en profondeur selon Fruhling avec les classifications, puisqu'elle lui permet de distinguer parmi les cancers in situ, deux groupes de lésions.

En 1963, Hartzell (261), rapporte un cas de cancer in situ malpighien avec extension vaginale, récidive et invasion consécutive.

En 1963, Kelkar (343) rapporte un cas d'épithélioma intra-épithélial du col chez une femme de 50 ans, s'étendant de l'exocol vaginal, au canal cervical et à tout le corps utérin. Selon lui, cette extension rarement observée, s'explique par une origine multifocale du cancer.

En 1964, Fluhmann (191), invoque le début synchrone du cancer in situ dans la muqueuse de surface et les "recessus", comme argument en faveur de l'origine de la lésion au niveau de cellules métaplasiques de la zone de transition.

De même Johnson (308), en 1964, note que la zone de transition est une région de cellules anormales (en particulier d'anaplasie à cellules sub-cylindriques) d'où naît le cancer in situ. Rarement le cancer in situ naît de l'exocol et s'étend vers l'endocol.

...

En 1964, Beyer, (62), après avoir constaté des cancers in situ distribués au hasard autour de l'orifice externe, et des cancers microinvasifs localisés dans la région 9-11 heures du col, émet l'hypothèse que seuls les cancers in situ de la région de 10 heures progresseraient vers l'invasion.

Rieper, en 1965, (597), dans une étude topographique de cancers in situ et invasifs, constate que 86,5 p. cent des cancers du col sont localisés dans la zone de transition.

Richart, en 1965, (588) dit que le cancer in situ serait plus fréquent sur la lèvre antérieure du col que sur la lèvre postérieure.

Hamperl, en 1965, (256) affirme que le cancer in situ intéresse souvent une région importante du col et se situe au niveau de l'orifice externe du col ou au niveau du canal endocervical selon l'âge de la femme et la topographie de la région de jonction épithéliale.

Julian (322), en 1966, après étude de 20 cas avec plus d'un foyer "d'anaplasie" du tractus génital inférieur, souligne la nécessité d'un bilan complet pour reconnaître de telles lésions.

Warren, en 1966, (755), note que la technique de coloration Ritter-Oleson ne met pas en évidence de membrane basale consistante. Il en déduit que l'utilisation de ce terme est peu précise et que les notions de disjonction de ladite membrane basale et d'extension sont peu précises.

Hamperl (258), en 1967) note le rôle de la membrane basale par rapport à l'invasion précoce dans le cancer du col utérin (258).
On voit qu'il y a discussion concernant l'existence de la membrane basale.

De même en 1967 Cartier (107) précise le siège et l'extension de l'épithélioma intra-épithélial :

"Extension en surface" :

Lorsque la lésion est petite, elle siège à la jonction de l'épithélium pavimenteux et de l'épithélium glandulaire, souvent symétriquement sur les deux lèvres du col, respectant les commissures.
Lorsqu'il est plus grand, l'épithélioma intra-épithélial tend à devenir annulaire et s'étend sur l'exocol et dans le canal cervical. L'extension sur l'exocol peut aller jusqu'aux culs-de-sac vaginaux et parfois déborder sur le vagin. Dans le canal cervical,

...

l'épithélioma intra-épithélial peut remonter jusqu'au voisinage de l'isthme.

Extension en profondeur : la pénétration dans les glandes du col

Les rapports de l'épithélioma intra-épithélial et des glandes cervicales posent des problèmes difficiles de pathogénie et surtout de diagnostic. En même temps qu'il s'étend en surface sur l'exocol ou dans le canal cervical, l'épithélioma intra-épithélial peut occuper les glandes partiellement ou complètement... l'examen attentif des pièces opératoires en coupe sériées a montré que dans les glandes ainsi pénétrées par l'épithélioma intra-épithélial, il y avait une continuité entre la membrane basale réticulaire de l'épithélium pavimenteux et celle de l'épithélium cylindrique de la glande".

En 1968, Kern précise la topographie initiale de l'épithélioma in situ épidermoïde : "lésion de l'épithélium malpighien du col qui survient au niveau de la jonction de l'épithélium malpighien et cylindrique dans 90 p. cent des cas". Or il y a un "déplacement" de la jonction épithéliale avec l'âge : située au niveau de l'orifice externe pendant la vie sexuelle ; située au niveau du canal endocervical lors de la ménopause. Ainsi selon l'âge on peut être orienté vers la localisation possible du cancer in situ (348).

En 1968, Beato, (54), dans une étude histo-topographique de 146 cancers in situ et 54 cancers invasifs précoces constate que dans 83 p. cent des cas la lésion est située au niveau de la région de transformation. Ainsi le processus néoplasique aurait son origine au niveau des cellules sub-cylindriques de la muqueuse glandulaire, où il réaliserait une déviation de processus métaplasique.

En 1971, De Brux (150) schématise ainsi la topographie des carcinomes intra-épithéliaux :

1° Localisation péri-orificielle : la plus fréquente, elle occupe tout le pourtour de l'orifice et la jonction ;

2° Localisation exo-cervicale : essentiellement centrifuge et souvent multifocale, elle atteint fréquemment le cul-de-sac vaginal et la collerette vaginale ;

3° Localisation endo-cervicale qui part souvent de la zone péri-orificielle, remonte dans l'endocol, glisse le long des récessus glandulaires qui sont comblés.

De Brux décrit les rapports du carcinome intra-épithélial et du stroma : "En dépit de la biopsie et de la cytologie, qui est cependant un excellent moyen d'appréciation, il est difficile

...

d'affirmer avec certitude l'absence d'invasion. Sur pièce opératoire même, la difficulté persiste, en raison des incidences de coupes, qui prenant tangentiellement le fond des récessus, donnent parfois des images trompeuses de cellules cancéreuses dans le stroma.

La rupture de la membrane basale mise en évidence soit par les méthodes histochimiques (Younes et Foraker), soit par la microscopie électronique (Berger, Dougherty, Younes, Fasske), serait classiquement le témoin de l'invasion débutante ; mais les coulées cellulaires de l'invasion peuvent s'entourer aussi d'une membrane néoformée (Mestwerdt), propriétés que possèdent les carcinomes différenciés et assez matures...

L'afflux lymphocytaire dans le stroma du carcinome in situ qui généralement (sauf en quelques points de la région péri-orificielle), ne montre pas de phénomène inflammatoire, est un élément de valeur pour préjuger d'une invasion prochaine".

2 - Aspect des cellules du carcinome in situ

Nous avons vu que le cancer in situ se traduit par des anomalies cellulaires de type néoplasique et dyskaryotique.

Nous verrons, plus loin, que le frottis permettrait de distinguer le cancer in situ des lésions dysplasiques et dans certains cas d'un stade intra-épithélial dépassé selon certains auteurs (en particulier De Brux).

En 1923, Martzloff note (455) que le potentiel malin du cancer du col de l'utérus peut être déduit du type prédominant de cellule néoplasique.

En 1953, Dietel, (159) affirme que selon l'aspect de différenciation cellulaire le potentiel invasif du cancer in situ est différent.

De plus, certains auteurs, en particulier au cours du symposium concernant les lésions du col de l'utérus de 1961 (147) déclarent qu'il existe au moins deux types cellulaires néoplasiques dans le cancer in situ :

. les cellules régulières, bien différenciées ;
. les cellules de petite taille, peu différenciées.

Etant donné l'importance des critères cellulaires dans les classifications que nous citerons nous verrons ceux-ci en détail avec chaque auteur que nous aborderons.

3 - Classification des cancers in situ

Plusieurs auteurs ont fait une tentative de classification des cancers in situ du col de l'utérus selon l'extension en profondeur et l'aspect cellulaire.

...

Pour Friedell, Hertig & Younge, en 1960, il existe des variantes histologiques du cancer in situ du col de l'utérus, du fait d'une variabilité de la différenciation, exactement comme pour le cancer invasif (197).

Ces auteurs considèrent ainsi qu'il existe trois stades de cancer in situ, en allant des stades différenciés aux stades indifférenciés :

. Grade I

. Grade II

. Grade III

Dans le cancer in situ Grade I "classique" il existe des ponts intercellulaires nets, des perles épithéliales (en petit nombre). Les cellules sont de moyenne ou grande taille, à contours nets ; le cytoplasme est en moyenne abondance et éosinophile. Les noyaux sont de taille moyenne, pléomorphes, le plus souvent hyperchromatiques mais parfois vésiculaires avec de grandes nucléoles éosinophiles. On note une à trois mitoses par champ au fort grossissement. Parfois les mitoses sont plus nombreuses malgré une différenciation cellulaire nette".

Un grand nombre de ces cellules contiennent du glycogène.

Une variante de cette lésion Grade I est appelée "carcinome in situ Grade I atypique" :

Il s'agit d'une lésion composée de cellules ressemblant aux cellules superficielles, et dont le contenu en glycogène est souvent conservé, tous signes que l'on met sur le compte d'une différenciation. En effet les cellules ont un cytoplasme souvent homogène, ou finement granulé, avec des contours nets éosinophiles. Les noyaux sont grands, souvent anormaux, contenant de nombreuses nécléoles. On note des cellules multinucléées ou multilobulées. Cependant il y a une différenciation moins grande que pour le grade I typique avec absence de ponts intercellulaires et pléomorphisme des cellules et des noyaux.

Le Grade III est la forme indifférenciée du cancer in situ. "Les cellules de ces lésions ressemblent, comme l'avait indiqué Martzloff, aux cellules basales de l'épithélium malpighien cervical. Elles sont de taille moyenne, avec un cytoplasme relativement peu abondant, des limites cellulaires mal définies, absence de ponts intercellulaires et des noyaux modérément hyperchormatiques et anisomorphes mais souvent en forme de fuseau (spindle shaped). Les figures mitotiques sont nombreuses et dans de nombreuses régions on en trouve 5 à 10 par champ de fort grossissement".

Le Grade II, situé entre les deux précédents, est moins bien caractérisé. "Les cellules sont petites, ou de taille moyenne, avec une quantité réduite de cytoplasme et des limites cellulaires

...

mal définies mais existantes. On retrouve des ponts intercellulaires mais la kératinisation est rare et on ne note pas de perles épithéliales. Les noyaux sont anisomorphes, mais souvent ronds ou ovalaires. Ils sont hyperchromatiques ou contiennent des nucléoles. Dans ce dernier cas on note une ou plusieurs grandes nucléoles éosinophiles. Les membranes nucléaires sont nettes. On trouve en moyenne 2 à 4 mitoses par champ de fort grossissement, mais dans certaines régions elles sont plus nombreuses".

Cependant en considérant les différentes coupes obtenues à partir d'une pièce d'hystérectomie d'un cancer in situ du col de l'utérus, comme l'a fait Reagan en 1953 (570) on trouve que toutes les variantes du cancer in situ peuvent être présentes sur le même spécimen.

De plus Friedell & Coll. notent : "la topographie de la biopsie peut déterminer le grade attribué à la lésion. Les régions les mieux différenciées sont le plus souvent situées au niveau de la jonction exo-endocervicale, alors que les régions les moins bien différenciées sont généralement trouvées plus haut dans l'endocol.. Cette grande variation du degré de différenciation retrouvée dans différentes régions d'une seule pièce d'hystérectomie fait qu'il est difficile de classer un cas selon un seul grade... ou si l'on tenait compte du grade histologique prédominant tous les cas seraient classés comme grade II".

"En fin de compte, il ne semble pas exister de différence de pronostic entre les cas de cancer in situ présentant des aspects cytologiques différents dans la mesure où un traitement adéquat est entrepris".

En 1960, Fluhmann classait de façon opposée les cancers in situ du col : (188 bis)

. type I : indifférencié
. type II : intermédiaire
. type III : différencié

Lors du symposium concernant les lésions du col en 1961, Limburg constate que sur une étude de 225 cas de cancer in situ du col le type cellulaire était : (265)

. immature dans 151 cas (67,1 p. cent) ; de
. maturation moyenne dans 48 cas (21,3 p. cent) ;
. bien différencié, comportant des cellules cornifiées dans 26 cas (11,6 p. cent).

Lors de ce même symposium, Jenny note qu'il existe deux types principaux de cancers in situ du col (différencié et indifférencié), auxquels correspondent deux aspects différents du frottis :

...

dans le premier cas, pic dans les cellules atypiques de type superficiel ; dans le deuxième cas, pic dans les cellules atypiques parabasales.

D'après Koss, le cancer in situ peut avoir un aspect quiescent ou actif, comportant des cellules régulières ou au contraire des petites cellules.

En 1962, Fruhling, (199) envisage deux classifications des cancers in situ du col de l'utérus : selon le comportement par rapport au chorion muqueux et selon l'aspect histologique.

Le comportement vis-à-vis du chorion muqueux lui permet de distinguer deux formes :

1° Forme extensive simple

où la prolifération néoplasique ne fait que remplacer l'épithélium pré-existant. "En profondeur, la progression de l'épithélioma intra-épithélial est marquée par l'extension aux glandes..de morphologie très variable.. Le chorion muqueux superficiel peut revêtir sous le néoplasme, trois aspects différents :

- parfois il est de structure sub-normale, de préférence au voisinage des glandes et de la partie haute de l'endocol ;

- souvent il présente une réaction inflammatoire vraie en siégeant près d'ulcérations biopsiques ou traumatiques ;

- habituellement le chorion superficiel est remanié par une prolifération d'éléments jeunes semblablesà celle que l'on observe dans le bourgeon charnu...

La présence d'une membrane basale continue est de règle dans le groupe des épithéliomas extensifs.."apparaissant" comme une ligne rouge et grêle, après coloration au P.A.S. ; comme un trait noir plus épais, mais encore très mince, après imprégnation argentique. ...La membrane basale est susceptible de subir des modifications..surtout visibles après coloration histochimiques. Elles se caractérisent par une dissociation et une fragmentation des fibres de réticuline et par une diminution ou, au contraire, une augmentation du matériel P.A.S. positif".

2° Forme expansive de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin

Il s'agit d'épithéliomas ayant "une tendance à une multiplication cellulaire plus intense, aboutissant à des saillies superficielles ou profondes et à une modification des rapports entre le néoplasme et le chorion sous-jacent, en des points rares et isolés... En profondeur, la prolifération intraglandulaire devient beaucoup plus expansive,elle remplit la totalité de la glande et repousse nettement les limites normales des structures pré-existantes". Il

...

y a remaniement important du chorion qui revêt l'aspect général du bourgeon charnu très cellulaire. La membrane basale est partiellement interrompue, se colorant irrégulièrement au P.A.S. ; les fibrilles argentaffines étant fragmentées et désorientées. Parfois on note une "petite expansion épithéliomateuse commençant à diffuser dans le chorion".

Fruhling note trois variantes histologiques des épithéliomas intra-épithéliaux :

1° Aspect indifférencié (synonyme type I de Fluhmann et grade III de Friedell)

Lésion caractérisée par une "prolifération très cellulaire, fortement basophile, constituée par des éléments fusiformes, à axes souvent perpendiculaires à la surface, mais également disposés au hasard".

"La couche basale est relativement distincte en raison du cytoplasme infranucléaire plus abondant..Les cellules sont de petite taille, sans signe en faveur d'une maturation, même en surface..Les mitoses sont nombreuses..".

2° Aspect différencié (synonyme type III de Fluhmann, grade I de Friedell) se caractérisant par "une prolifération cellulaire plus pauvre en éléments que dans l'aspect indifférencié ainsi que par un certain degré de maturation et de stratification superficielle..Les mitoses se groupent en foyer. Leur nombre moyen est de ce fait plus réduit...

Dans la couche superficielle il existe une maturation irrégulière, par petits groupes cellulaires, montrant quelques ponts intercellulaires et quelques images de parakératose. Ces foyers peuvent exceptionnellement révéler la présence d'une faible quantité de glycogène.

3° Aspect intermédiaire (synonyme type II de Fluhmann et grade II de Friedell)

"La prolifération cellulaire se fait par des éléments comparables à ceux décrits comme indifférenciés, mais la taille des éléments est plus grande et leur cytoplasme est mieux limité".

En 1962, Golbert (218), note qu'il existe deux genres de cancers in situ du col de l'utérus selon la différenciation des cellules épithéliales néoplasiques :

1° Type baso-cellulaire

2° Type spino-cellulaire : ce dernier type évoluant le plus souvent en cancer envahissant.

...

En 1964, Allen (9) effectue un grading du cancer in situ du col utérin, selon deux critères :

1° La différenciation cellulaire (critères de Broder) :

. Grade I : 75 p. cent de cellules différenciées ou matures ;

. Grade II : 75 à 50 p. cent de cellules différenciées ou matures ;

. Grade III: 50 à 25 p. cent de cellules différenciées ou matures ;

. Grade IV : 25 p. cent de cellules différenciées ou matures.

2° Extension :

. Groupe A : 1/3 de l'exocol

. Groupe B : 2/3 de l'exocol

. Groupe C : tout le pourtour de l'exocol

En 1965, Wielenga (774), note la possibilité d'une classification des lésions du cancer in situ du col, selon le degré de potentiel malin, lié à l'aspect cytologique. Il constate que les formes matures sont situées à la partie externe du col et que les formes plus actives sont situées à la partie interne de la zone de transition, plus haut, dans le canal endocervical.

De plus, il dit qu'il y a une corrélation entre l'âge de la femme et le degré de maturité du cancer in situ :

. Type A : mature de 20 à 30 ans ;

. Type B : mature chez la femme de 25 à 40 ans ;

. Type C : immature chez la femme de plus de 35 ans.

En 1965, Old (536) établit à partir de l'étude de 100 pièces de conisation de cancers in situ du col utérin, une classification histologique basée sur la théorie d'une progression continue :

1° Groupe alpha :

- multiplication cellulaire dépassant les besoins de la réparation ;
- les cellules sont souvent "incertaines" dans leur différenciation ;
- les noyaux de type basal indifférencié sont peu nombreux et confinés à la partie basale ;
- différenciation vers la kératose et la parakératose en surface ;
- un signe distinctif de la lésion alpha (par rapport aux dysplasies) est la présence de mitoses éloignées de la membrane basale, témoignant d'une autonomie partielle des cellules épithéliales.

...

2° Groupe beta (lequel serait reconnu comme in situ par la plupart des pathologistes)

- cellules "serrées" allongées, de forme cylindrique avec cytoplasme réduit ;
- en surface, orientation cellulaire proche de la normale, avec possibilité de kératose et de parakératose ;
- les noyaux de type basal immature peuvent être en grand nombre ;
- l'activité mitotique au-dessus de la couche basale est un critère important pour affirmer le cancer in situ.

3° Groupe gamma

- le cancer in situ est facilement reconnu devant une lame où la chromatine nucléaire dense est fortement colorée en bleu alors que le cytoplasme est réduit ;
- le caractère majeur est l'aspect "basal" de toutes les cellules, dans toute l'épaisseur épithéliale, avec absence de différenciation en surface ;

On peut noter deux aspects : - soit 8 couches cellulaires avec cellules de type basal sur toute l'épaisseur ;

- soit 4 couches cellulaires et cellules rondes et non allongées.

4° Groupe beta-gamma :

- semblables à gamma, mais avec une différenciation en surface.

5° Groupe delta :

- aspect beta-gamma, mais avec une activité cellulaire extrême évoquant un envahissement du stroma.

En 1966, Hadju, établit une classification après une étude de 100 pièces de conisation de cancers in situ du col de l'utérus. Il fait un grading selon 4 critères (252) :

1° Degré d'atypie cellulaire : selon la classification de Broder

. Grade I : mature

. Grade II et III : intermédiaires

. Grade IV : anaplasique

...

2° Degré d'extension linéaire

. A : 1/3 de la longueur de l'épithélium malpighien cervical.

. B : 2/3 de la longueur de l'épithélium malpighien cervical.

. C : toute la longueur de l'épithélium malpighien cervical.

3° Extension circonférentielle

. Selon 4 chiffres de 1 à 4 représentant les 4 quadrants.

4° Atteinte glandulaire : O
S : superficiel
P : profonde

En 1967, Peretti (552) classe 112 cancers in situ du col utérin selon l'aspect cytologique, et note :

- 48 p. cent de type A avec maturation nette des couches superficielles.
- 44 p. cent de type B avec peu de différenciation.
- 4 p. cent de type C avec structure exclusivement baso-cellulaire.

Il constate que la tendance à l'invasion augmente entre les types A et C.

En 1969, Tweeddale (719) classe les cancers in situ du col utérin selon l'aspect cellulaire :

1 - parabasal ;
2 - parabasal et kératinisant ;
3 - kératinisant ;
4 - pléiomorphe ;
5 - à petites cellules ;

en constatant que chez la femme âgée, il s'agit souvent de forme à cellules irrégulières et kératinisantes.

En 1969, Laffargue & Cabanne (151) reprennent, ainsi que les auteurs Papanicolaou (1956), Hamperl (1961) et Bangle (1963), des critères maturatifs pour établir une classification du cancer in situ :

1 - carcinome intra-épithélial à cellules basales et parabasales ;
2 - carcinome intra-épithélial à cellules intermédiaires ;
3 - carcinome intra-épithélial à cellules kératinisées.

"Ces types histologiques correspondent à ceux des dysplasies bénignes hormis les signes de malignité structuraux et cytologiques. Les cellules subissent dans l'ensemble soit un arrêt maturatif à l'un des stades de différenciation, soit une évolution anormale qui les conduit à la kératinisation. L'évolution est en général homogène sur l'ensemble des coupes".

...

En 1969, Méan & Stauffer, (468), distinguent deux types histologiques de cancer in situ du col utérin :

1 - Le cancer in situ indifférencié : le plus fréquent : amoncellement anarchique de cellules de type grossièrement basal, à gros noyaux irréguliers ;

2 - Le cancer in situ différencié, comportant des ponts inter-cellulaires et souvent une couche kératinisée en surface (se traduisant par une leucoplasie).

De Brux, en 1970, (168), puis en 1971 (150), note qu'au concept d'uniformité du cancer in situ, il faut opposer celui de diversité. On peut isoler trois grands types de cancer in situ, selon le degré de différenciation épidermoïde ; la croissance et la maturation cellulaires ; l'architecture :

1° Le carcinome intra-épithélial indifférencié :

... "tassement de cellules jointives à cytoplasme étroit, à noyau hyperchromatique, volumineux. Il n'existe ni différenciation, ni structuration reconnaissable. La densité cellulaire intense, le tassement nucléaire semblent former de véritables colonnes à partir de la membrane basale qui reste intacte. Cet aspect est plus nettement visible dans le fond des récessus glandulaires. Si la densité est moindre, les cellules présentent, surtout dans la partie moyenne et haute de l'épithélium, un entassement désordonné extériorisant mieux l'anarchie structurale.

En surface, on rencontre un aplatissement des dernières couches cellulaires dont le noyau se rétracte et s'opacifie, tandis que le cytoplasme se vacuolise et devient orangeophile en raison de la nécrobiose débutante. Les cellules sont partout identiques avec des noyaux volumineux et irréguliers denses, à chromatine grenue avec des incisures et des encoches". Le rapport nucléo-cytoplasmique est inversé. Les mitoses anormales sont en nombre variable suivant les cas".

L'exfoliation représente le meilleur moyen de diagnostic précoce : cellule néoplasique de type basal externe, à cytoplasme basophile, à noyau boursoufflé à membrane nucléaire dense, un ou plusieurs nucléoles, et une chromatine, bien répartie avec quelques mottes et néanmoins épaissie".

2° Carcinome intra-épithélial différencié et de maturation variable

"Cette forme se caractérise par l'apparition de signes nets de différenciation épidermoïde (espaces et ponts intercellulaires) dès les premières couches de l'épithélium carcinomateux, avec crois-

...

sance et maturation cellulaire plus ou moins marquée, mais sans stratification véritable, même si parfois l'ordination cellulaire y ressemble.

En fait, c'est un empilement de cellules dont la croissance, généralement irrégulière, dépasse rarement le type de petite cellule intermédiaire, même si la maturation aboutit à une couche de kératine, qui fait ressembler certains carcinomes à des dysplasies leucoplasiques. Les anomalies recherchées avec soin se caractérisent par la présence de noyaux volumineux et irréguliers avec mottes de chromatine de tailles diverses, de mitoses anormales jusqu'au sommet de l'épithélium, enfin des cellules dyskératosiques bowenniennes.

La cytologie est souvent plus explicite que la coupe histologique. Elle montre, à côté de cellules dyskaryotiques dont le type varie avec le degré de maturation, la présence de cellules de type basal externe dont les noyaux ont les caractères de ceux indiqués dans la forme indifférenciée, mais leur nombre varie en sens inverse de la maturation cellulaire..."

"3° Le carcinome intra-épithélial mixte comportant des zones de carcinome différencié et plus ou moins mature, généralement exo-cervicales, des zones indifférenciées végétant dans l'endocol".

"Si la biopsie prélevée sur l'exocol montre seulement un aspect "rappelant une dysplasie", le frottis ramènera des cellules carcinomateuses de type peu différencié".

On voit ainsi qu'en même temps que la définition du cancer in situ s'est précisée est apparue la notion de la diversité possible de cette lésion.

...

D - Classifications "dynamiques" du cancer in situ et des lésions frontières

La fréquence du cancer est plus grande chez des femmes ayant certaines lésions cervicales et ainsi plusieurs auteurs ont tenté de classer ces lésions pouvant évoluer vers la malignité.

Nous reprendrons ces classifications telles qu'elles sont citées par Fruhling (199) et Bourg (79).

— 1933 : Hinselmann (études colposcopiques) ne parle pas de cancer et classe des lésions encore non malignes :

- atypie simple : catégories I et IIa, IIb, IIc, avec prolifération ;
- atypie aggravée : catégories III,et IVa, IVb, IVc, avec prolifération.

— 1944 : Treite : ne fait pas de distinction entre cancer invasif et cancer de surface :

- Degrés I à IV : lésions bénignes ;
- Degré V : épithélioma malpighien avec ou sans prolifération en profondeur.

— 1943 à 1949 : Wespi : parle de cancer au stade 0, évoquant un état précancéreux précédant obligatoirement tous les cancers avérés mais pouvant également régresser.

I - Epithélium anormal avec augmentation de la couche moyenne ;

II - Epithélium en activité avec stratification conservée ;

III - Epithélium atypique sans stratification apparente ;

IV - Cancer au stade 0 avec absence de stratification et anomalies nucléaires caractéristiques.

— 1944 : Younge :

I - Hyperactivité basale ;

II - Hyperplasie atypique (ou atypie aggravée) ;

III - Epithélioma intra-épithélial pavimenteux (ou épithélioma in situ)

— 1955 : Congrès de chirurgie de Paris :

Notion d'irréversibilité du cancer in situ.

...

— 1955 : Petersen , qui fait une étude de l'évolution "spontanée" (ou du moins non traitée, suivie de biopsie) d'hyperplasies épithéliales avec anomalies nucléaires" évite le terme de cancer in situ car il observe une évolution variable, soit vers le cancer invasif, soit vers la régression.

I - Hyperplasie épithéliale simple comprenant l'hyperplasie des cellules basales ;

II - Hyperplasie épithéliale avec anomalies nucléaires et tendance à l'anaplasie (qui correspondrait au cancer in situ) ;

III - Cas limites : aspect de groupe II avec suspicion d'envahissement (correspondrait au cancer microinvasif).

— 1959 : Hamperl :

I - Remplacement simple de l'épithélium par métaplasie ;

II - Un bourgeonnement massif ;

III - Un bourgeonnement massif "progressé" plus atypique ;

IV - Une invasion au début du stroma, en foyers multiples ;

V - Une invasion "progressée" du stroma proche de l'image du cancer classique.

— 1961 : Moricard qui pense que le cancer à son stade intra-épithélial est pré-invasif et irréversible, décrit :

- les lésions dystrophiques cervicales :

  a) métaplasies pavimenteuses ;
  b) dysplasies régulières ;
  c) dysplasies irrégulières.

- et les épithéliomas intra-épithéliaux : prolifération anormale et persistante.

— 1961 : De Brux & Dupré-Froment distinguent : trois variétés de lésions bénignes confondues avec le carcinome intra-épithélial par certains : et caractérisés en fait par l'existence de "cellules de réserve" activées :

  a) les dysplasies irrégulières ;
  b) l'épithélium métaplasique actif indifférencié immature ;
  c) le prétendu carcinome intra-épithélial, avec multiplication des éléments et différenciation et maturation tardive et dysharmonique.

et d'autre part le carcinome intra-épithélial "véritable", sans ébauche de stratification et sans basale distincte.

...

III - TECHNIQUES HABITUELLES DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DES LESIONS DU COL UTERIN.

A - Cytologie

1 - Bref rappel historique :

Le dépistage cytologique du cancer invasif du col de l'utéru aux stades où la symptomatologie clinique est mineure, et du cancer in situ et des dysplasies, est lié à l'exfoliation des cellules épithéliales normales et pathologiques du col utérin.

Il semble que ce soient Daniel et Babes qui aient fait les premiers, en 1927, le diagnostic cytologique du cancer du col utérin.

En 1928, Babes (46) publie un article important concernant le "diagnostic du cancer du col utérin par le frottis". Il y décrit les caractéristiques générales de la cellule cancéreuse, après coloration selon la technique de Giemsa.

En 1938, Papanicolaou (544 a) évoque, en parlant de la cytologie, "un nouveau diagnostic du cancer".

En 1939, Cohen-Solal écrit une thèse sur la valeur de la cytologie dans le diagnostic du cancer et en particulier dans le cancer génital de la femme (116 a).

Mais ce sont Papanicolaou et Traut, entre 1940 et 1942, qui publient les travaux principaux concernant la cytologie générale et le diagnostic du cancer utérin à l'aide d'une nouvelle technique de coloration (544 a) & (544 b) & (545).

L'étude morphologique des cellules du frottis, grâce à cette nouvelle technique de coloration, permet à Papanicolaou et Traut, en 1941, d'établir une classification des cellules selon 5 classes (voir plus loin).

...

Par ailleurs, entre 1947 et 1954, des travaux importants concernant le frottis gynécologique sont effectués par Ayre, qui précise des techniques de prélèvement et préconise son utilisation pour le dépistage du cancer du col utérin (37 & 38 a & 38 b & 39 b & 39 c).

C'est en 1951, qu'Ayre établit une classification des aspects cellulaires rencontrés dans le frottis, selon 4 "Grades", en introduisant deux rubriques :

. Grade I : "Cytologie inflammatoire ; et

. Grade II : "Precancer Cell Complex".

En 1954, Bourg, Gompel et Pundel reprennent une classification en 5 groupes, en s'inspirant des travaux de Papanicolaou et Traut et de ceux d'Ayre (79).

En 1962, Sicard et Marsan (658) adoptent la classification de Papanicolaou et Traut.

Au 1er Congrès International de cytologie exfoliative en 1962, on souligne l'importance du frottis gynécologique pour le dépistage (769 b).

2 - Techniques d'étude cytologique

Il s'agit des techniques classiques de prélèvement, de fixation et de coloration des frottis, que nous aborderons dans cet ordre en suivant le traité de Sicard et Marsan. Nous relèverons, par ailleurs, les remarques intéressantes de plusieurs auteurs qui emploient des techniques cytologiques moins classiques.

a) Prélèvements cytologiques pratiqués par le médecin

Selon Sicard et Marsan (658), en 1962, les prélèvements cytologiques doivent être pratiqués "avant tout autre examen gynécologique" en particulier avant le toucher vaginal, et doivent associer :

1° "Un frottis de grattage du col pratiqué en traçant avec la palette d'Ayre une circonférence complète sur la surface du col" ;

...

2° "Une aspiration endo-cervicale avec la pipette métallique" (coudée selon la courbure isthmique et montée sur séringue)"

3° "Un frottis vaginal au niveau du cul de sac latéral (1/3 postérieur du cul de sac latéral) qui permettra d'associer aux frottis de dépistage un diagnostic hormonal".

Selon ces auteurs : "chez les femmes ménopausées ou en période de ménopause il est souhaitable de pouvoir pratiquer, surtout lorsque le col parait normal, un frottis d'aspiration endo-utérine".

De même ils pensent que les "frottis cervicaux et endo-cervicaux doivent être pratiqués systématiquement au cours de tout examen gynécologique".

Selon Dabska (137) on aurait intérêt à faire les frottis selon la technique de cyto-diagnostic topographique de Laskowski permettant d'obtenir les cellules à partir de régions précises du portio.

Roszkowski (605), parle, de même, de l'intérêt d'un examen cytotopographique de l'endocol à l'aide d'un appareil permettant des prélèvements à des distances différentes : 1 cm, 2 cm et 3 cm. L'efficacité de cet appareil a été constatée après étude de 23 cancers in situ et 7 atypies marquées du col utérin.

En 1970, à une table ronde de l'OMS-INSERM à Genève, le Dr Riotton souligne l'importance d'une fiche de renseignements accompagnant le frottis et comportant :

. l'identité du médecin et de la malade ;
. la liste de prélèvements : vagin, exocol, endocol, corps utérin;;
. l'âge, la date des dernières règles ou de la ménopause ;
. la date éventuelle du dernier accouchement ou d'avortements ;
. les traitements : hormones, électro-coagulation, radiothérapie ·
. les examens cytologiques antérieurs (599 b).

...

b) Fixation (658)

Selon Sicard et Marsan, elle se fait après étalement du frottis sur une lame, et doit être immédiate, dans un mélange alcool-éther pour une durée moyenne de 24 heures (entre 15 minutes et 15 jours) ; le transport pouvant être assuré, après une fixation de 24 heures en mettant une lame neuve avec une goutte de glycérine).

Cependant, aujourd'hui la fixation par l'alcool-éther a été abandonnée au profit de l'utilisation de vernis.

Il faut à tout prix éviter la dessication du frottis, qui se produit le plus souvent au moment du prélèvement mais peut aussi survenir au cours des 15 manoeuvres que comporte la coloration standard. Au niveau des cellules malpighiennes elle entraîne une fausse acidophilie qui signe l'artéfact". Mais, d'autres fois, il n'y a pas de cellules faussement acidophiles sur les lames et on ne trouve que des cellules basales (frottis atrophiques) ou glandulaires au niveau desquelles on observe une rétraction du noyau qui devient irrégulier, dentelé, ridé, ratatiné, ce qui le fait paraître hyperchromatique et par conséquent suspect".

"Accessoirement une autre cause d'erreur est représentée par le séjour des cellules desquamées dans un liquide" (en particulier après prélèvement par injection vaginale que nous verrons plus loin) ".... "on peut observer une lyse du cytoplasme qui donne l'impression de noyaux "nus", une surcharge graisseuse du cytoplasme et une rétraction du noyau".

c) La coloration

1° La technique classique de Papanicolaou :

Elle se fait à l'hématoxyline de Harris, qui donne une coloration bleue du noyau. Cette technique est adoptée par la plupart des auteurs (658) & (79).

On parle aussi de coloration de Harris-Shorr, quand on associe à la coloration du noyau par l'hématoxyline, celle du cytoplasme selon la technique de Shorr.

...

En 1966, Bailey préconise (49) une technique de coloration cytologique simplifiée à l'hématoxyline, similaire à celle des coupes tissulaires.

Le processus habituel de coloration comportant 15 bains successifs, doit être bien exécuté en évitant les phénomènes de dessication qui, comme nous l'avons vu, peuvent fausser la lecture des lames.

2° Des techniques spéciales de coloration sont préconisées par certains auteurs et en particulier la coloration à l'acridine fluorescente.

Des techniques de coloration spécifique de certains constituants cellulaires peuvent être intéressantes pour le diagnostic de la cellule cancéreuse ou pathologique. On cherche à mettre en relief les altérations de la chromatine, des acides nucléiques ou du glycogène par ces méthodes (79).

Nous nous arrêterons aux auteurs qui ont utilisé une technique de coloration basée sur l'affinité plus grande des cellules malignes ou suspectes pour les colorants fluorescents.

Selon Friedman, en 1950 dans la technique de fluorescence (198 b) : "Les lames sont colorées par une solution combinée de sulfate de berberine neutre, de fuchsine acide et de jaune d'acridine. Elles sont examinées ensuite sous la lumière ultraviolette. Les cellules cancéreuses se distinguent par une fluorescence orange très intense, les nucléoles apparaissent teintés en rouge-orange foncé".

Papanicolaou, avec d'autres auteurs, (79) préconise aussi en 1951, l'emploi de la méthode fluorimétrique, en estimant que la cellule cancéreuse fixe plus de colorant au niveau du noyau que les cellules bénignes.

...

Mais cette propriété n'est pas admise par tous les auteurs. En particulier, Adehold, en 1953, (1 b) nie qu'il existe une différence significative entre la fluorescence des cellules normales et néoplasiques et estime que la méthode de fluorescence demande de plus amples informations.

Pour Wied (770), en 1962, la coloration à l'acridine présenterait des avantages mais n'aurait pas la valeur d'un examen de substitution à la technique de Papanicolaou (même formation des techniciens - même temps d'étude de chaque lame - même coût et même exactitude).

En 1966, Chirkova (116) estime la valeur de la fluorescence dans une étude portant sur 202 femmes : Il note que cette méthode permet de mettre en évidence la morphologie maligne courante, et de plus, des altérations moins habituelles de structure du cytoplasme, mais qu'elle ne permet pas de distinguer entre les différents types de cancer du col.

En 1966, Munsick (501) relève un avantage de la technique Riva-Turner à l'acridine orange, qui, par comparaison avec la coloration de Papanicolaou, donnerait un taux moins élevé de "faux négatifs".(étude chez 1093 femmes).

Mais, en 1968, Glamboi (212), qui effectue aussi une étude comparative de la technique de coloration de Papanicolaou et de celle à l'Acridine, chez 1416 femmes, trouve un pourcentage plus élevé de "faux positifs" à l'examen fluorescent.

Nous reviendrons, plus loin, sur les travaux de ces deux auteurs en évoquant le problème des "faux négatifs" et "faux positifs" liés à la cytologie.

En 1968, Kern (348) souligne les limitations techniques de l'emploi de l'acridine et, en particulier, la nécessité d'examiner immédiatement les lames en chambre noire, du fait de la disparition progressive de la fluorescence.

...

Mais Peters , en 1968, (550) pense que l'intérêt de cette coloration est de permettre un préexamen de routine par un personnel moins spécialisé que le cytopathologiste lui-même.

Les auteurs lyonnais, Conti et Haour, en 1968, (78) publient une étude concernant la valeur statistique de la fluorescence (série de 25 000 cas, comportant des cancers du col et du corps utérin, évalués par ailleurs par la technique de Papanicolaou). Ils concluent à la valeur, au cours d'un dépistage de l'utilisation de la fluorescence comme méthode de déblayage des cas non pathologiques. La recoloration et la réévaluation ultérieure par la technique de Papanicolaou seraient réservées aux seules lames qui ont retenu l'attention (dysplasies et cancer en particulier).

En effet, ils trouvent des résultats comparables avec l'acridine isolée et la méthode de Papanicolaou.

Et, l'avantage de la fluorescence réside dans le raccourcissement du temps qu'il faut consacrer à l'examen de chaque lame. Mais nous dépassons ici le problème de la cytologie à proprement parler pour envisager celui du dépistage à vaste échelle qui sera vu plus loin.

3° L'examen en contraste de phase

Au premier symposium international du dépistage du cancer, on souligne l'intérêt de l'examen en contraste de phase qui permettrait la différenciation des dyskaryoses dégénérées et de la trichomonase. Associé à la coloration à l'hématoxyline, cet examen permettrait de lever les difficultés d'interprétation concernant des éléments cellulaires dyskaryotiques (78).

Au cours de ce congrès, Bourg dit qu'après avoir fait le frottis classique, on aurait intérêt à faire un examen en contraste de phase sur le reliquat de prélèvement dilué dans du liquide physiologique. On éliminerait ainsi les frottis cytologiques, les frottis du type préovulatoire et postovulatoire, les hyperoestrogenies.

...

4° En conclusion, on voit l'intérêt primordial de la coloration du frottis selon la technique de Papanicolaou. Mais certains auteurs soulignent l'intérêt d'y associer soit la méthode de fluorescence soit la méthode en contraste de phase.

d) L'interprétation des résultats cytologiques

- le bon cytologiste : l'interprétation du frottis suspect, par les problèmes qu'elle peut soulever, nécessite temps et compétence. Ainsi, la lame suspecte doit être examinée par un bon cytologiste.

- cytotechnicien ou ordinateur ? Bien que nous consacrerons un chapitre aux campagnes de dépistage, il nous faut considérer ici le problème de l'interprétation du frottis au cours de celles-ci, ou tout au moins, de l'examen de frottis à une grande échelle.

Selon Riotton, (599 b un cytopathologiste seul pourrait examiner au plus 30 à 50 lames par jour. Cependant, il pense qu'il serait possible de confier un premier "scanning", des frottis à des cyto-techniciens. Le cyto-technicien trierait les lames anormales en prenant en considération la fiche de renseignements de la malade. Un tel technicien aurait six mois d'études à faire, à partir d'une formation secondaire, et un an de pratique afin de pouvoir correctement interprêter les frottis.

D'autre part, on peut imaginer un ordinateur utilisant des critères, tels le diamètre nucléaire, et permettant de trier le matériel cytologique rapidement. Nous verrons plus loin que de tels appareils existent, mais que leurs critères d'analyse statistique de la cellule sont encore imparfaits malgré plusieurs années d'expérimentation.

3 - Résultats de l'examen cytologique

L'examen du frottis est un examen essentiel de dépistage du cancer invasif du col de l'utérus et des lésions in situ et dysplasiques. Le cytopathologiste recherche des cellules de type néoplasique et des cellules suspectes,et selon l'aspect d'ensemble établit une classification de la lame.

...

Nous verrons, en premier lieu, les critères de malignité cellulaires tels qu'ils sont décrits dans les traités de Bourg et Gompel, et de Sicard et Marsan.

Ensuite, nous prendrons en considération les critères cellulaires de suspicion de malignité, tels qu'ils sont définis par différents auteurs.

Il faudra, dès lors, évoquer le diagnostic différentiel des cellules malignes.

On pourra, enfin, aborder les différentes classifications des aspects des frottis.

Selon Bourg et Gompel (79) : "Le principe du cyto-diagnostic se base sur l'examen de la cellule, tandis que le diagnostic histologique fait appel également au caractère topographique de la lésion. Le cyto-diagnostic du cancer est donc à première vue plus délicat que l'examen histologique. De plus, la cytologie n'a actuellement à sa disposition aucun critère spécifique absolu de malignité".

Sicard et Marsan disent (658) : "Il n'existe pas de signes cytologiques spécifiques de malignité, mais on en décrit un certain nombre dont le groupement réalise une image suffisamment caractéristique pour qu'il soit possible d'affirmer la malignité". De plus comme l'indique Bourg (79) : "La cytologie exfoliative des cancers génitaux ne connait heureusement que de rares exceptions aux caractères classiques de la malignité.

a) Les critères de malignité : la cellule néoplasique

1° Les modifications nucléaires (658 & 79) sont capitales

- Variation de forme et de taille du noyau et surtout augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique :

...

Selon Bourg (79) : "Le noyau de la cellule cancéreuse peut présenter d'importantes variations de forme et de taille, depuis l'aspect normal jusqu'au noyau gigantesque, monstrueux, alors que les modifications des cellules normales ne s'écartent guère de plus ou de moins de la moitié du diamètre de la cellule de taille moyenne". Cette hypertrophie nucléaire n'est pas suivie par une augmentation parallèle du volume cytoplasmique et entraîne un changement de l'index nucléo-cytoplasmique".

.. "le noyau cancéreux montre souvent des irrégularités de forme variées".

.. "les variations de volume et de forme nucléaires sont des éléments essentiels qui font reconnaître les cellules cancéreuses" bien que "d'autres manifestations pathologiques sont la cause de modifications de taille et de forme nucléaires" : cervicites, pessaires, androgènes, hyperoestrogénies, irradiations cellulaires (radiothérapie).

L'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique a d'autant plus de valeur diagnostique que sa constatation est simple. Il est "d'autant plus élevé et se rapproche de l'unité que les cellules sont peu différenciées. Par contre dans une tumeur différenciée, comme l'épithélioma spino-cellulaire, cette modification est moins constante".

- La multinucléation et la multilobulation

Selon Bourg (79) : "Le noyau de la cellule maligne peut être unique ou multiple ; les éléments mononucléés sont cependant de loin les plus nombreux". Cependant on peut observer des noyaux doubles dans des cellules bénignes (après testostérone ou après irradiation).

"Certains noyaux (cancéreux) prennent un aspect multilobulé".

...

- La substance chromosomiale :

Selon Bourg (79) : "Dans la cellule cancéreuse la chromatine généralement abondante est disposée en amas plus volumineux, de taille inégale et irrégulièrement distribués. Souvent elle est accolée à la membrane nucléaire. Dans la recherche des critères néoplasiques spécifiques de la cellule cancéreuse, l'étude des acides nucléiques est d'une grande utilité".
... "A côté des colorations histochimiques on peut utiliser en particulier les méthodes optiques (photométrie et spectrophométrie : voir travaux de Caspersson en 1942 (109 b) "autorisant des mesures beaucoup-plus précises et l'évaluation de la teneur en DNA d'un seul constituant cellulaire".

- Les nucléoles :

Selon Bourg (79) : "La cellule cancéreuse montre souvent une augmentation du nombre et de la taille des nucléoles ; ce critère de malignité est un des plus constants et il faut y attacher une grande importance surtout lorsqu'il représente le seul caractère anormal de la cellule". (expression morphologique des anomalies de la synthèse protéique).

- La membrane nucléaire :

Selon Bourg (79), dans les noyaux malins il existe des amas à la face interne de la membrane nucléaire (DNA positif à la réaction de Feulgen), qui sont souvent nombreux et volumineux et font apparaître la membrane épaisse et irrégulière.

- Selon Bourg (79) : "Contrairement à ce qui se voit dans les coupes histologiques, on ne trouve que de très rares mitoses dans les frottis.

...

La découverte de cellules en mitose n'est pas suffisante pour affirmer l'existence d'un cancer, à moins qu'elles ne soient nettement pathologiques (anomalies chromosomiales de forme ou de position, plaques équatoriales atypiques).... Elles acquièrent une valeur diagnostique lorsqu'on les observe au niveau de placards de desquamation d'allure suspecte".

2° Les modifications cytoplasmiques

Selon Bourg (79) : "Il n'existe aucune modification spécifique cancéreuse de la structure du cytoplasme décelable par les techniques usuelles".

Cependant, Sicard et Marsan (658) notent l'existence de modifications cytoplasmiques dans les états précancéreux.

Il existe "des variations de coloration.. au niveau des cellules malpighiennes du col. On note une augmentation de l'acidophilie, en rapport avec une augmentation de l'indice de kératinisation, qui a été décrit comme un des éléments du "complexe cellulaire précancéreux "d'Ayre".

De plus, selon ces auteurs : "une vacuolisation du cytoplasme" ... "traduisant un début de dégénérescence cellulaire, se verrait plus volontiers dans les processus néoplasiques..", et on pourrait noter des "phénomènes de macrophagie aboutissant à des inclusions" dans ces cas.

3° Les variations de forme et de taille cellulaires :

Selon Bourg (79) : "Des mensurations faites sur un grand nombre d'éléments et portées en graphiques, montrent des courbes en clocher pour les cellules normales et étalées pour les cellules cancéreuses".

...

L'aspect de la cellule est différent selon le type de cancer.

L'épithélioma malpighien indifférencié "desquame des cellules rondes ou ovalaires, de taille équivalente à celle des cellules basales externes ou profondes. Elles sont isolées ou disposées en placards d'épaisseur variable. Ni leur forme, ni leur grandeur ne présentent de grandes variations..."

.. "Dans les cancers différenciés certaines cellules prennent des proportions considérables, deviennent géantes ou extrêmement bizarres...". "Le polymorphisme cellulaire est intense ainsi que les variations de taille.. Trois grands types particuliers d'éléments se retrouvent et doivent être signalés :

. Les cellules en fuseau (spindle cells). Ce type comprend tous les éléments plus ou moins allongés à noyaux étirés, intensément hyperchromatiques représentant des cellules néoplasiques très différenciés".

. Les cellules "en têtard" (tadpole cells) : une partie du cytoplasme de ces éléments forme un renflement, dans lequel se localise le noyau atypique.

. Les cellules de type basal : elles se rapprochent des cellules basales par leur forme et leur rapport nucléo-cytoplasmique augmenté mais leur taille est souvent plus grande".

.. ("Ces formes anormales, surtout les cellules "en têtard" ne sont pas toujours spécifiques du cancer ; on peut les rencontrer dans les cervivites importantes et dans les frottis d'irradiation").

4° Les variations du contexte cytologique : selon Marsan (658) "représentent peut-être l'élément diagnostic le plus important. Tous les cytologistes ont remarqué cet aspect indéfinissable que présentent certains frottis, qui, plus que les phénomènes inflammatoires, plus que les hématies ou les débris cellulaires nécrotiques" (aspect que nous verrons plus loin) "attirent l'attention".

...

5° La fréquence relative des diverses anomalies décrites dans un frottis provenant d'un cancer malpighien du col utérin peut être résumé en un tableau de Reagan, obtenu après étude de 6 000 cellules provenant de telles lésions (569 b).

FORME CELLULAIRE		CYTOPLASME	
. Ovale	39,2 %	. Acidophile	30,9 %
. Polyédrique	23,0 %	. Basophile	66,4 %
. Arrondie	20,2 %	. Indéfini	2,7 %
. Irrégulière	11,3 %	. Vacuolisation	2,2 %
. Allongée	3,9 %		
. "En têtard"	0,7 %		
. Noyaux isolés	1,7 %		
NOYAU		**CHROMATINE**	
. Forme ovale	74,5 %	. Granulations fines avec amas irréguliers	41,1 %
. Forme ronde	15,8 %	. Granulations fines uniformes	32,8 %
. Forme irrégulière	9,7 %	. Noyau transparent	9,4 %
. Noyaux multiples	1,9 %	. Noyau opaque	5,3 %
. Membrane nucléaire épaissie et plissée	20,9 %	. Aspects divers	11,4 %

b) La suspicion de malignité : la cellule dyskariotique et pseudo-dyskaryotique

(cellules qui peuvent correspondre à un cancer ou à une dysplasie comme nous le verrons plus loin).

1° La cellule dyskaryotique et la suspicion de malignité :

En 1949, Papanicolaou (79) note que les cellules dyskaryotiques sont caractérisées par des modifications cytologiques précoces portant sur le noyau, et il les classe dans les frottis classe III (nous y reviendrons).

...

Dans sa classification des frottis cervicaux de 1951 (38 b), Ayre introduit une nouvelle notion : le "precancer cell complex", qu'il classe entre les atypies bénignes et le cancer vrai. Ce groupe présente des atypies nettes, mais insuffisantes pour les qualifier de cancéreuses. En particulier, on peut noter une augmentation de l'acidophilie, en rapport avec une augmentation de l'indice de kératinisation.

En 1954, Bourg et Gompel (79) classent, dans l'examen cytologique des "états précancéreux" du col utérin, les anomalies, en majorité nucléaires (dyskaryose) correspondant au groupe III de Papanicolaou, et qui peuvent toucher les trois couches fondamentales de l'épithélium :

1 - la dyskaryose superficielle :

"les frottis sont caractérisés par des anomalies nucléaires prononcées des cellules superficielles uniquement : augmentation de taille et hyperchromatisme, binculéation, vacuole périnucléaire. Le cytoplasme est éosinophile ou cyanophile".

2 - la dyskaryose intermédiaire et naviculaire :

forme assez rare, où les mêmes atypies prédominent dans les cellules intermédiaires et naviculaires.

3 - la dyskaryose parabasale :

"les cellules parabasales, ovalaires ou arrondies, ont un noyau anormalement gros et hyperchromatique. Leur taille est variable. Elles sont isolées ou en placards épais, moins importants et moins caractéristiques que dans le cancer invasif. L'atypie s'étend jusqu'aux couches superficielles".

Cependant, comme nous le reverrons plus loin, Bourg et Gompel reconnaissent que : "La signification histologique exacte de ces anomalies n'est pas encore connue".

En 1957, Terzano (702) définit de la façon suivante les cellules dyskaryotiques : cellules qui ont un aspect morphologique correspondant à leur couche d'origine : superficielle, intermédiaire, parabasale.

...

Le cytoplasme ne présente pas d'aspect caractéristique, en dehors d'une acidophilie inhabituelle, une vacuolisation non spécifique, et d'un volume augmenté. Le noyau est irrégulier, grand, avec anisokaryose ou multinucléation mais surtout il n'y a pas de modification du taux nucléo-cytoplasmique alors que la chromatine est toujours augmentée en quantité.

Au total, les cellules dyskaryotiques sont assez anormales pour donner l'impression de malignité mais ne permettent pas de confirmer ce diagnostic.

Sicard et Marsan (658), en 1962, soulignent le fait que "les critères de "malignité" et les critères de "suspicion de malignité" sont à peu près les mêmes si l'on étudie chacun d'eux séparément, et que c'est l'ensemble de ces caractères chez une même malade, la façon dont ils se groupent sur une lame qui caractérisera l'une ou l'autre lésion". Ainsi, la présence d'un quelconque des signes de malignité, ou de plusieurs d'entre eux mais insuffisamment nombreux ou insuffisamment marqués, réalise les aspects que l'on qualifie de "suspects de malignité".

Selon Zinser (798), en 1966, les cellules dyskariotiques ont un cytoplasme différencié et un noyau anormal. Elles peuvent naître des différentes couches de l'épithélium stratifié malpighien, mais la cellule maintient les propriétés karyogénétiques de cellules jeunes.

En 1968, Kern (348) reprend la définition de cellule dyskaryotique de Papanicolaou, caractérisée par son noyau augmenté de volume et hyperchromatique, alors que son cytoplasme différencié permet de distinguer la cellule superficielle, intermédiaire ou profonde.

...

Nous verrons, plus loin, qu'il existerait une certaine corrélation entre les différentes dyskaryoses et le type de lésion histologique : dysplasie ou cancer, de même qu'il y aurait une corrélation entre la cellule pseudo-dyskaryotique du frottis et l'existence d'une lésion dysplasique.

2° La cellule pseudodyskaryotique

Selon Kern (348) elle a un noyau un peu différent de celui de la cellule dyskaryotique. Il est bien augmenté de volume, mais sa chromatine n'est pas augmentée, du moins pas de façon importante. Or selon Kern, en l'absence de l'hyperchromatisme on pourrait parler de lésion dysplasique. Mais on aborde ici le problème des frontières entre dysplasie et cancer.

c) "Les cellules suspectes" du frottis

Il faut retenir le fait que l'on peut rencontrer dans le frottis, trois types de cellules "suspectes" :

- les cellules de type néoplasique
- les cellules dyskaryotiques
- les cellules pseudodyskaryotiques.

Un tableau, page 73, résume les caractéristiques de ces cellules. En fait, l'aspect des cellules du frottis n'est pas homogène, d'où la nécessité d'aborder le chapitre des classifications.

...

CELLULES SUSPECTES d'après Papanicolaou, Kern, & Bourg - Gompel - Pundel
( )

Cellules dyskaryotiques	Cellules pseudo-dyskaryotiques	Cellules malignes
Noyau : agrandi irrégulier chromatine augmentée	agrandi irrégulier	agrandi irrégulier chromatine augmentée avec ADN / disposition irrégulière membrane épaissie multinucléation et multilobulation
Cytoplasme 1 - type superficiel éosinophile forme polygonale 2 - type intermédiaire cytoplasme basophile ou éosinophile (pathologique) 3 - type profond parabasal basophile parfois granuleux	1 - superficiel 2 - intermédiaire 3 - profond	modifications non constantes et non spécifiques avec vacuoles augmentées. 1 - cytoplasme basophile ou absent limites cellulaires peu nettes 2 - type atypique polymorphe cytoplasme mal coloré du fait de l'autolyse limites cellulaires nettes 3 aspects : type basal fusiforme en têtard

d) Diagnostic différentiel des cellules cancéreuses (d'après Bourg : 79)

1° Cellules normales créant des difficultés

- les histiocytes peuvent être confondues avec des cellules basales.

- la cytologie du post-partum et post-abortum doit être connue : se traduisant par une desquamation de cellules pavimenteuses de type basal, le rapport nucléocytoplasmique étant élevé alors que les structures nucléaires sont régulières ; avec parfois la présence de cellules fusiformes d'origine conjonctive.

- les cellules d'atrophie que l'on voit à l'arrêt de la sécrétion ovarienne, ont un noyau prépycnotique, un cytoplasme éosinophile et sont de taille réduite.

2° Réactions cytologiques de type inflammatoire :

- les vaginites et cervicites non spécifiques peuvent être liées au port d'un pessaire : les cellules épithéliales pathologiques sont de type intermédiaire ou basal externe, avec vacuolisation cytoplasmique et pycnose dégénérative du noyau et l'on peut voir des cellules polymorphes, avec un aspect en fuseau ou en têtard.

- l'infection à trichomonas est une affection fréquente qu'il faut différencier des dyskaryoses : à côté des modifications inflammatoires générales il y a des altérations cellulaires pathognomoniques (altérations intéressant davantage les cellules superficielles ou intermédiaires) : éosinophilie irritative sans pycnose, le noyau étant souvent de volume augmenté et entouré d'un halo périnucléaire différent des vacuoles périnucléaires que l'on voit dans les cellules cancéreuses. La recherche du parasite facilite le diagnostic.

- la tuberculose génitale, se traduit par des cellules géantes que l'on doit interpréter avec circonspection tant qu'on n'a pas fait la preuve du B.K.

...

3° Cytologie des proliférations hyperplasiques bénignes :

- les polypes cervicaux desquament en cellules isolées ou en placards polymorphes, mais avec moins de variation nucléaire que chez les cellules malignes.

4° La métaplasie pavimenteuse des glandes utérines, qui se produit après inflammation ou stimulation oestrogénique, se traduit par des cellules de type basal externe ou par des cellules kératinisées et au cytoplasme éosinophile, et de se fait peut poser des problèmes diagnostics.

Il faut ici ajouter les critères cytologiques de la métaplasie active indifférenciée immature donnés par De Brux (149), dont la valeur est grande, dans la mesure où ils permettent de distinguer cette lésion bénigne dont l'histologie est troublante, d'un carcinome intra-épithélial :

— la cytologie de la forme typique de la métaplasie active indifférenciée immature : "On rencontre soit des cellules isolées, soit des petits lambeaux d'épithélium à cellules jointives... "Les cellules isolées de type parabasal...sont des éléments arrondis, avec un cytoplasme faiblement basophile entourant un gros noyau plus ou moins irrégulier, avec juxtaposition de plages chromatiniennes, les unes claires, les autres opacifiées sans structure visible, réalisant l'aspect basal de "cellules dyskaryotiques".
"Les petits lambeaux d'épithélium, véritablement pathognomoniques, sont constitués d'un plage cytoplasmique quasi syncitiale discrètement cyanophile... les noyaux sont réguliers. Il faut surtout retenir un certain degré d'anisonucléose et un accroissement discret du rapport nucléo-plasmatique".

— Il existe trois variantes cytologiques de la métaplasie active indifférenciée immature : - la variante oedemateuse se traduit par une exfoliation très significative : "ce qui domine le tableau cytologique, c'est le volume quasi monstrueux des noyaux contrastant avec la finesse de leur structure, parfois

...

effacée, d'aspect vitreux, certains montrant quelques incisures".

- la variante avec rétraction cellulaire, se traduit par une exfoliation peu caractéristique : "elle se fait sous forme d'éléments dyskaryotiques et dysplasiques de type parabasal, isolés ou en amas. Le polymorphisme pousse le cytologiste vers le diagnostic de dysplasie irrégulière, mais la basophilie de ces éléments exfoliés est presque la règle et d'autre part, on ne rencontre jamais de cellule fibre".

- la variante avec aspect de maturation : montre en fait, à la desquamation l'indifférenciation totale des cellules.

— La cytologie de la forme hyperactive de métaplasie indifférenciée immature, a l'intérêt de signer la nature bénigne de cette lésion qui, histologiquement présente une extraordinaire parenté avec le carcinome intra-épithélial : "Ce sont de petites cellules parabasales dyskaryotiques isolées ou disposées en amas.. Leur noyau est volumineux, à chromatine active, grenue mais régulière. Il présente souvent des incisures et s'entoure d'un cytoplasme étroit faiblement éosinophile". "Devant un tel tableau, le cytologiste averti fait le diagnostic de dysplasie irrégulière affirme toujours la bénignité. Cependant, son esprit peut d'emblée mais être orienté vers le diagnostic de métaplasie active ou mieux hyperactive par l'absence de cellules fibres, la prédominance de la basophilie et assez souvent la présence de cellules typiques de métaplasie indifférenciée immature : éléments à cytoplasme légèrement cyanophile, à noyau volumineux mais sans caractère de malignité et parfois formant de petits lambeaux d'épithélium signant encore mieux la lésion".

— L'exfoliation des formes de métaplasie avec différenciation épidermoïde se fait "comme celle d'une dysplasie irrégulière banale, avec des éléments dyskaryotiques et dysplasiques dont le cytoplasme est basophile ou orangeophile, avec quelques cellules fibres.

...

5° Les cellules d'irradiation , liées à une dégénérescence provoquée par les RX, se traduisent par des altérations nucléaires : la chromatine est contre la membrane nucléaire, comme dans la cellule maligne ; on voit des cellules multinucléées mais sans modification du rapport N/C et sans augmentation de la chromatine.

Il est intéressant de retenir les critères cycliques de modification cellulaire de Marsan (658) afin de résoudre le problème de différenciation avec des cellules cancéreuses encore actives : les cellules d'irradiation se traduisent par une atteinte cytoplasmique dès les premiers jours ; par une fragmentation du noyau au 9e jour ; par une augmentation de la taille cellulaire à partir du 12e jour ; des modifications peuvent persister des semaines, voire des mois.

Au total, on retiendra du diagnostic cytologique différentiel : - l'intérêt d'éclaircir les frottis par un traitement anti-inflammatoire ;

- l'intérêt d'éclaircir des frottis par un traitement oestrogénique en cas d'atrophie ;

- le problèmes fréquent de la trichomonlase ;

- la valeur d'une étude cytologique précise pour éliminer une métaplasie pavimenteuse.

e) Classification des frottis

1° La classification de 1941 de Papanicolaou et Traut (79) est adoptée par la plupart des cytologistes.

. Classe I : absence de cellules anormales ou atypiques.
. Classe II : présence de cellules atypiques mais sans anomalies structurales.
. Classe III :présence de cellules anormales suspectes, mais non suffisamment pathognomoniques.
. Classe IV : cellules néoplasiques en nombre réduit.
. Classe V : nombreuses cellules nettement néoplasiques.

...

2° La classification de Gebara en 1950 ne fait appel qu'à quatre groupes : (209 b).

. Groupe I : frottis négatif.
. Groupe II : frottis peu suspect.
. Groupe III : frottis très suspect.
. Groupe IV : frottis positif.

3° La classification de Ayre en 1951 (38 b).

a l'intérêt d'introduire deux rubriques : inflammation et précancer :

. Grade 0 : cytologie normale.
. Grade I : cytologie inflammatoire.
. Grade II : cellules anaplasiques du "precancer cell complex".
. Grade III : cytologie cancéreuse.
a - cellules pré-invasives.
b - cellules suspectes.
c - cellules nettement cancéreuses.

4° En 1954 Bourg (79) adopte une classification proche de celles de Papanicolaou et d'Ayre, comportant cinq groupes cytologiques :

. Groupe I : absence de cellules anormales ou atypiques.
. Groupe II : "présence de cellules anormales, mais indiscutablement bénignes. Nous y rangeons les atypies cellulaires inflammatoires, irritatives, hyperplasiques et radiothérapiques".
. Groupe III : "tous les frottis suspects ou ininterprétables".

1 - "les frottis...ne renfermant que des éléments nécrotiques...parce que l'expérience nous a appris que les frottis nécrotiques s'observent dans les cancers avancés".

2 - "les frottis renfermant des cellules à cytologie intermédiaire du type "dyskaryose" ou precancer complex" d'Ayre ou des cellules dont le degré d'atypie n'est pas suffisant pour les ranger dans le groupe IV".

...

.."Le groupe III n'est nullement un diagnostic de facilité. Il faut y ranger tous les frottis suspects que l'on hésite à classer dans les groupes IV ou V. De cette façon on évite un diagnostic faussement positif et il est possible de demander de nouveaux prélèvements".

. Groupe IV : frottis renfermant des cellules cancéreuses mais en nombre réduit.

. Groupe V : cellules cancéreuses en grand nombre.

5° En 1961, Hopman (282) reprend la classification de Papanicolaou, en notant pour la classe III : - la surveillance nécessaire (avec biopsie) ;

- sa traduction fréquente par la cellule dyskaryotique à noyau agrandi et hyperchromatique (signant le "début du cancer") avec un cytoplasme encore abondant et une différenciation cellulaire ne permettant pas de porter à coup sûr le diagnostic de cancer.

En outre, Hopman déclare que dans 14 % des cas la classe III correspond à une lésion histologique de cancer. Nous reverrons plus loin, la correspondance qu'établissent différents auteurs entre l'aspect cytologique et la lésion histologique.

6° En 1962, Marsan (658) reprend la classification de Papanicolaou, avec ses cinq classes que l'on peut considérer en trois groupes :

1 - les frottis négatifs : la classe I et la classe II "qui comporte, par définition, tous les frottis anormaux mais non suspects" (inflammatoires, irritatifs, témoins d'une hyperplasie, hémorragiques).

2 - les frottis positifs : classe IV et V où "le diagnostic de malignité est basé sur la découverte de cellules cancéreuses sur les lames".

...

3 - la classe III dont les causes sont de deux ordres :

. causes extra-cytologiques : le frottis est étiqueté "classe III" par erreur, la plus fréquente étant la dessication du frottis ; une autre cause étant le séjour des cellules desquamées dans un liquide (en fait il s'agit ici de causes d'erreur).

. causes purement cytologiques : cellules isolées, privées de leur contexte et de leur tissu de soutien et déformées par leur mobilisation qui peuvent être : - des faux-suspects par excès, correspondant en fait à de simples lésions inflammatoires ou dystrophiques ;

- ou au contraire des faux-suspects par défaut, correspondant en réalité à des cancers.

Mais.. "Si, dans la très grande majorité des cas le problème posé par un frottis de la classe III est résolu par une biopsie nettement positive ou nettement négative, il n'en existe pas moins un petit nombre de cas dans lesquels des aspects cytologiques vraiment suspects trouvent leur exacte correspondance avec des aspects anatomo-pathologiques vraiment suspects. Nous pensons ici, en particulier, aux dysplasies du col, aux épithélioma intra-épithéliaux, à toutes les lésions qui posent pour les anatomo-pathologistes le problème de la malignité..".

7° Selon, Nieburgs, en 1963 (526) il faudrait classer les aspects cytologiques en : 1 - cellules bénignes ;
2 - cellules atypiques ;
3 - cellules malignes.;

en accordant une valeur pronostique aux transformations cytologiques.

8° En 1965 (575 b) Reagan, président de l'"American Society of Cytology" recommande de faire une classification cytologique des frottis selon la prédiction de la lésion histopathologique.

...

9° Selon Hulka (291), en 1968, on aurait intérêt à classer les résultats cytologiques en trois groupes :

. 1re Classe : négative ;

. 2e Classe : atypique : pouvant être surveillée pendant 18 mois avant la biopsie ; avec présence de cellules dyskaryotiques de type superficiel ou intermédiaire ;

. 3e Classe : suspecte de cancer, à soumettre à la biopsie : avec cellules dyskaryotiques d'origine parabasale et parfois aussi des cellules malignes manifestes.

10° En 1968, Hyman (294) déclare que la classification de Papanicolaou est dépassée, et qu'il faut aller plus loin que de donner une classe à un frottis.

11° En 1968, Kern (348) adopte une classification de Papanicolaou revue, la classe III correspondant à la suspicion de malignité.

12° En 1968, Robertson (600) insiste sur la valeur de la description morphologique détaillée des cellules qui serait plus grande que l'appréciation de classe cytologique.

13° En 1968, Reamer (578) dit qu'il faut tenter de classer les diagnostics cytologiques selon la prédiction de la lésion histopathologique, en suivant la recommandation de "American Society of Cytology". Il s'agit, au lieu de grouper les frottis par classe, de les grouper selon le diagnostic précis que l'on prévoit : cancer in situ ou cancer invasif, en particulier. Cette méthode permettrait de mieux grouper les lésions, surtout dans le cas des cancers invasifs : elle permettrait 79 % de diagnostics précis en cas de cancer invasif ; 50 % de diagnostics précis en cas de cancers in situ.

L'on aborde ici le problème de la corrélation entre les aspects cytologiques du frottis et la lésion histologique qui sera considéré plus loin. Cependant on peut déjà indiquer par un tableau cette corrélation.

...

CLASSIFICATION DE PAPANICOLAOU d'après Ashe (28), Bourg, Gompel, Pundel (79) Sicard et Marsan (658), Hopman et Kern (348). REVUE AVEC PREVISION HISTOLOGIQUE		HISTOLOGIE
Classe I	Cellules épithéliales normales Pas de cellules pathologiques Pas de leucocytes ni microorganismes	(FROTTIS NEGATIFS
Classe II	Cellules manifestement bénignes, mais existence d'atypies a) Cellules épithéliales normales Présence de leucocytes et microorganismes b) Cellules épithéliales inflammées ou atrophiques ou frottis défectueux, grande quantité de leucocytes et microorganismes REPETER LE FROTTIS APRES TRAITEMENT	(FROTTIS NEGATIFS Cependant on noterait 0,9 % de lésions malignes
Classe III	CELLULES SUSPECTES : CELLULES PSEUDO-DYSKARYOTIQUES OU DYSKARYOTIQUES : (modifications nucléaires sans ou avec hyperchromatisme) On ne peut pas confirmer une modification maligne SURVEILLANCE nécessaire, après traitement et jusqu'au diagnostic définitif (biopsie par conisation) CELLULES "MAL DEFINIES" qui pourraient correspondre à : - dysplasie - cancer : diagnostic par défaut - inflammation : diagnostic par excès	FROTTIS SUSPECTS 1° Pourcentage dysplasies 2° Pourcentage lésions malignes : - 55 % selon Ashe - 14 % selon Hopman - 35 % selon Reamer - 34 % selon Copenhaguer
Classe IV	CELLULES NEOPLASIQUES : Modifications nucléaires et cytoplasmiques avec souvent absence de nécrose BIOPSIE NECESSAIRE	FROTTIS POSITIFS (La classe IV correspondrait à une lésion maligne) - 100 % selon Ashe et Hopman - 78 % selon Réamer - 53 % selon Maisel
Classe V	CELLULES NEOPLASIQUES en grande abondance avec modifications nucléaires et cytoplasmiques et signes de nécrose BIOPSIE NECESSAIRE	100 % lésions malignes et le plus souvent cancer invasif évident

B - Colposcopie

1 - Technique de colposcopie (voir 226 & 93 & 347)

Hinselmann, en 1925, introduit l'examen par colposcopie qui lui permet d'établir sa classification des lésions du col utérin (275 & 276).

C'est Palmer qui fait connaître la méthode de colposcopie en France (543 b).

En 1960, Bret & Coupez publient un traité dans lequel ils étendent cette exploration à la période gravidique (90).

Le colposcope est un microscope binoculaire, à faible grossissement, permettant de multiplier 10 à 20 fois l'image de l'épithélium de la portion vaginale du col.

L'examen colposcopique se fait après pose du spéculum et frottis, et se déroule dès lors en quatre temps :

1° Inspection simple ;

2° Test à l'acide acétique à 3 % entraînant en 3 secondes une modification de l'épithélium et des vaisseaux avec effacement des capillaires fins normaux et mise en relief des capillaires pathologiques ;

3° Examen au filtre vert permettant de bien analyser les vaisseaux à la fin du test à l'acide acétique ;

4° Test de Schiller mettant parfois en évidence des zones iodonégatives suspectes. L'examen, qui dure 1 à 3 minutes, peut être complété par des photographies.

L'intérêt de la colpophotographie est souligné par Koller (374 & 375). Koller utilise une technique spéciale, avec une résolution optique de 10 μ , et établit des colpophotograms à partir d'une vingtaine de clichés d'une lésion. Il accorde une grande valeur aux images de vascularisation.

Selon Schreiber (646) et Bauer (53), l'intérêt de la colpophotographie serait de suivre l'évolution d'une lésion, toute transformation pouvant être comparée aux images antérieures.

...

Kokhanevich (371) a fabriqué un colposcope modifié qui lui permet de faire des études de luminosité de la muqueuse après application d'une solution de fluorescéine de sodium.

Selon Cartier (107) la colposcopie est un examen difficile, demandant de l'entraînement, qui doit être fait de prime abord, avant le toucher vaginal et l'examen de Schiller. "Tous les gynécologues devraient apprendre à se servir du colposcope. Ainsi ils peuvent repérer une anomalie et demander conseil à un spécialiste de la technique et à l'anatomo-pathologiste". Selon Cartier, l'examen doit se pratiquer au milieu du cycle, car : "le col s'ouvre et on peut voir la jonction endo-exocervicale cylindropavimenteuse".

Nous prendrons d'abord en considération les aspects colposcopiques décrits par Hinselmann, initiateur de cet examen en Allemagne, et par Bret & Coupez qui ont publié un traité devenu classique en France.

2 - Résultats

La classification, en atypies simples et aggravées, d'Hinselmann, a été vue au chapitre histologique.

D'autre part Hinselmann distingue parmi les aspects pathologiques qu'il observe au colposcope (227) :

1° La leucoplasie : tache blanche apparue parallèlement à un épaississement épithélial et à une cornification superficielle ;

2° La base de leucoplasie ou "grund der leukoplaki", lésion ponctuée par des vaisseaux ;

3° La mosaïque ou "felderung" qui évoque l'existence d'un épithélium atypique ;

4° L'hypertrophie des vaisseaux avec capillaires longs, dilatés et souvent irréguliers.

En 1956, Hinselmann souligne encore (278), l'intérêt de la colposcopie pour le diagnostic des lésions suspectes du col utérin.

...

Bret & Coupez dans leur traité de Colposcopie de 1960 notent (93 b) : "alors qu'il n'existe aucune correspondance entre les qualitatifs lésionnels des aspects macroscopiques et leur nature histologique, la colposcopie vient dans ce domaine ajouter encore à la confusion du vocabulaire".

Ainsi, une leucoplasie visuelle peut aussi bien correspondre à une leucoplasie histologique qu'à une dysplasie avec arakératose.

Bret distingue, d'un côté les "cicatrices atypiques à caractère stable" et de l'autre les "atypies colposcopiques suspectes" :

a) "Les lésions cicatricielles anormales, d'apparence colposcopique stable" "sont essentiellement caractérisées par leur isolement en tissu sain, leurs limites nettes et les variations de leur intensité visuelle".

"C'est un élément important de pronostic bénin pour ces lésions que leur isolement sur un col par ailleurs normal...Après test de Schiller, elles se présentent comme des plages iodo-négatives à contour net...Elles siègent avec une très grande fréquence sur la lèvre supérieure"...

Ces cicatrices atypiques "peuvent être classées en lésions simples et en lésions associées".

Les "lésions simples" sont les plus nombreuses :

1° "zones iodo-négatives à contour net" :

..."le plus souvent une découverte du test de Schiller", après lequel "un examen plus attentif ne permet de retrouver qu'une muqueuse légèrement dépolie qui a perdu sa brillance habituelle. Le test à l'acide acétique...ne délimite aucune plage de couleur plus claire (tache blanche)".

2° "les taches blanches" :

"C'est à dessein que nous ferons éclater ici le terme de leucoplasie". Parmi ces taches blanches, sans dessin régulier de surimpression après test à l'acide acétique on peut distinguer : "leucoplasies pures" et "taches leucoplasiformes".

...

3° les "mosaïques" :

Zones de couleur claire avec un carrelage plus ou moins régulier dessiné par un réseau de travées rouges parfois très fines, quelquefois larges, ponctuées par un piqueté régulier.

4° les "bases isolées"

"Il s'agit d'une tache blanche dont la surface est mouchetée de points rouges, dont la dimension varie peu pour une même lésion... Après application du lugol le dessin disparaît ou devient beaucoup moins visible".

"L'association des images" :

.."L'association au sein d'une même tache blanche isolée, de plusieurs formes colposcopiques d'atypies est possible".

b) "Les atypies colposcopiques suspectes" :

"Les atypies suspectes se caractérisent en colposcopie par la présence de zones rouges atypiques associées ou non à des images leucokératosiques, au niveau desquelles l'oeil est incapable d'une évaluation de la réalité histologique". "Si le recours à la cytologie et à la microscopie, en présence d'une lésion à caractère stable, ne vise le plus souvent qu'à fixer sur l'opportunité d'une surveillance après destruction locale, leur emploi au niveau des atypies suspectes est absolument nécessaire pour le diagnostic de la lésion et la conduite thérapeutique".

Bret & Coupez distinguent, parmi les atypies colposcopiques suspectes, les associations zones rouges atypiques-leucokératoses, les zones rouges atypiques ou suspectes isolées et les ulcérations et les bourgeonnements atypiques ou suspectes :

1° "les associations zones rouges atypiques-leucokératoses"

"Cette forme d'atypies suspectes ne peut être qualifiée colposcopiquement dès le premier examen. Elle nécessite..un traitement local de quinze jours au moins, avant une seconde observation.

...

"Elle associe à des anomalies de type taches blanches, mosaïque ou bases, des plages de zones rouges non identifiables qui bordent les zones blanches, s'intriquent avec elles, ou au contraire dominent le tableau. Après traitement "anti-infectieux" il y a "soit un retour à l'aspect de cicatrice à caractère stable, soit le maintien des images antérieurement observées".

"Les atypies suspectes, associant zones rouges atypiques et leucokératoses qui ont résisté au traitement anti-infectieux, correspondent essentiellement à des lésions histologiques allant de la dysplasie irrégulière au début de l'invasion".

— "dysplasies irrégulières et épithélioma intra-épithélial":

"Sans avoir une correspondance colposcopique absolument certaine, les dysplasies irrégulières et les épithéliomas intra-épithéliaux se traduisent pratiquement toujours par l'association d'images leucokératosiques à des plages rouges au niveau desquelles aucun processus de cicatrisation constructive ne peut être reconnu".

"Ces leucokératoses sont alors généralement représentées par une association de leurs trois formes visuelles : taches blanches, mosaïques et bases"... "Les plages leucoplasiformes sont habituellement épaisses, verruqueuses, irrégulières, ayant perdu le caractère blanc nacré et la surface discrètement irrégulière des dysplasies bénignes. Les mosaïques sont fortement marquées, séparées en pavés aux angles arrondis par des travées larges et rouges. Elles donnent cette impression directe de relief et d'épaisseur qu'on ne rencontre jamais au niveau des dysplasies simples. Les bases sont plus épaisses : le pointillé y apparaît comme une série de petits puits taillés à l'emporte-pièce. Après un essuyage vigoureux, certaines zones particulièrement exubérantes peuvent être arrachées, provoquant un suintement hémorragique et laissant le chorion dénudé". Les lésions "ont perdu surtout les limites nettes caractérisant les atypies de caractère

...

colposcopique bénin. Entre l'épithélium normal et la zone blanche existe un halo intermédiaire de zone rouge atypique avec vascularisation plus ou moins accentuée : état congestif et aspect d'érosion à son début".

— "Epithélioma intra-épithélial et début d'invasion"

.."le début de l'invasion voit se modifier les rapports de surface entre zones rouges et zones blanches. Ces dernières finissent par disparaître au profit de plages rouges de caractère alarmant, d'ulcérations ou de bourgeonnements suspects. Au halo congestif périphérique succède alors une phase d'aspect érosif plus franc, avec bord en surplomb, vascularisation anarchique visible, apparition de granulations jaunâtres lardacées, friables et fragiles, qui saignent au moindre contact...Les images leucokératosiques périphériques sont les dernières à disparaître".

2° "Les zones rouges atypiques ou suspectes, isolées"

"on peut appeler zone rouge atypique toute plage cervicale anormale de couleur foncée au niveau de laquelle l'analyse colposcopique ne permet pas l'identification d'une ectopie ou d'une zone de remaniement cicatriciel normal".

..."c'est l'épreuve d'un traitement anti-infectieux de quinze jours qui permettra, lors du second examen, de serrer le diagnostic de plus près"...

"Les zones rouges atypiques ayant résisté à l'épreuve du traitement peuvent être considérées"... "comme les plus inquiétantes des lésions colposcopiques. Elles sont pour nous d'un caractère plus péjoratif que les associations zones rouges-leucokératoses auxquelles elles succèdent très probablement par destruction ou remaniement néoplasique de surface. On y trouve plus rarement une dysplasie irrégulière ou un épithélioma in situ qu'un début d'invasion".

3° Les ulcérations et les bourgeonnements atypiques ou suspects".

"Les ulcérations et les bourgeonnements atypiques ne sont

...

jamais identifiables par la colposcopie, car il est impossible d'en distinguer l'origine inflammatoire ou néoplasique. Lorsque le traitement anti-infectieux ne modifie pas favorablement leur aspect, ils ont les plus grandes chances de correspondre à un cancer invasif.

Au cours des dix dernières années, la valeur de la colposcopie dans l'examen de lésions du col utérin, a été soulignée par différents auteurs dont nous considérons à présent les travaux.

En 1959, Koller (373) note que la colposcopie permet d'observer des aspects vasculaires particuliers dans les cancers cervicaux : le plus souvent les capillaires sont agrandis, séparés par des zones nonvascularisées, ce qui fait que le nombre de capillaires par mm2 est diminué. De plus, on note des formes irrégulières, en particulier en tire-bouchon et une diminution des ramifications. Les vaisseaux dessinent des angles aigus et la circulation est déficiente. Cependant, le cancer in situ réalise un aspect intermédiaire, sans déficience circulatoire et nécrose, et avec un degré variable d'agrandissement et de déformation capillaire.

En 1959, Bondarevskaya (75) rapporte des observations colposcopiques chez 854 femmes présentant des érosions chroniques" du col. Il constate que les lésions cancéreuses s'accompagnent d'une forme anormale des vaisseaux (en virgule ou spirale) dans la zone entourant l'érosion".

En 1960, De Brux et Dupré-Froment (146), et Funck-Brentanc (200) soulignent l'intérêt de la colposcopie dans le diagnostic des lésions dysplasiques et des cancers du col.

Selon Stoll (682) en 1960, "la colposcopie permet dans 90 % des cas (examinés) d'éliminer une lésion maligne et dans 10 % montre une lésion pour laquelle un contrôle histologique est nécessaire.

...

En 1961, Zinser (799) reconnaît le fait que la colposcopie ne montre pas de lésion spécifique du cancer in situ, mais affirme qu'elle permet de conclure au diagnostic avec une grande probabilité devant trois types d'aspects :

1 - La "prolifération épithéliale atypique" :

comportant : les leucoplasies : plages surélevées ;
les leucoplasies "en grains" ou bases ;
les mosaïques ;

et qui, correspondraient dans 10 à 20 % des cas à des cancers in situ.

2 - L'"hypertrophie vasculaire d'adaptation d' Hinselmann" : que l'on évoque à la colposcopie devant des vaisseaux spiralés et un aspect anormal des capillaires de terminaison, et qui, traduirait l'existence d'un cancer in situ ou d'un cancer invasif.

3 - Zone de transformation anormale" pouvant correspondre à un cancer in situ.

En 1961, Bret et Coupez (90), au symposium sur le cancer in situ, réaffirment l'importance des modifications vasculaires suspectes décelées par la colposcopie.

Ils insistent sur la nécessité de parfaire la terminologie internationale pour la colposcopie.

Selon eux, la colposcopie devrait permettre le diagnostic de la plupart des cancers in situ, qui même lorsqu'ils sont endocervicaux s'accompagnent de modifications de la zone de transition. La colposcopie permettrait une classification des lésions en trois catégories :

1 - lésions bénignes ;

2 - lésions douteuses ;

3 - lésions suspectes nécessitant une biopsie orientée.

En 1961, Kern (344) note que la colposcopie ne permet pas de faire le diagnostic de tous les cancers in situ et microinvasifs.

...

En 1961, Lang (413) exprime le regret de voir la colposcopie trop longtemps négligée aux Etats-Unis. Selon lui, elle permet de visualiser trois types importants de lésions :

1° Des régions suspectes de malignité : zones lugol-négatives ; leucoplasies simples, bases ou mosaïques ;

2° Des zones de transformation anormale : où des îlots d'épithélium cylindrique dans l'épithélium malpighien sont accompagnés de formations vasculaires anormales et de bords épais leucoplasiques ;

3° Des zones pathologiques : avec prolifération et ulcération et vaisseaux sanguins anormaux en tire-bouchon ou en virgule.

En 1962, Graham et Sotto (226) reprennent une classification modifiée de Hinselmann des lésions révélées par la colposcopie :

1° "Leucoplasie" : lésion épaissie, liée à une prolifération et cornification des couches superficielles ;

2° "Base" : région jaunâtre ou rose ponctuée par des vaisseaux proéminents ;

3° "Mosaïque" : lésion jaune ou rose avec un dessin en mosaïque ;

4° "Epithélium atypique avancé" : région de prolifération épithéliale malpighienne au niveau de glandes muqueuses ou d'hypertrophie des vaisseaux qui sont plus longs, plus larges et irréguliers que normalement.

Selon Graham et Sotto, la colposcopie permettrait de reconnaître les lésions atypiques ou néoplasiques par rapport à des lésions "normales" : - ectopie : avec aspect en grappe, lié à l'épithélium cylindrique de l'endocol exposé dans la région vaginale ;

- zone de transformation : où l'épithélium malpighien ayant recouvert une région d'ectopie laisse des orifices glandulaires à découvert. Cependant la colposcopie ne permettrait pas de différencier dysplasie, cancer in situ et cancer microinvasif.

...

En 1962, Wilds (779) souligne la valeur de la colposcopie dans la détection des lésions suspectes du col utérin.

En 1963, Sirbu (665), au 8e congrès International contre le cancer, souligne la valeur de la colposcopie dans le dépistage des "dysplasies épithéliales aggravées", des "épithéliomas intra-épithéliaux" et des "microcarcinomes", lésions survenant près de l'orifice externe du col. En effet, la colposcopie peut retrouver une zone de remaniement atypique qui traduit l'existence d'un épithélioma intra-épithélial ou une "base papillaire", une exophytie ou une érosion vraie traduisant l'existence d'un microcarcinome.

Lors de ce même congrès, Dobek (162), note l'existence d'aspects colposcopiques évocateurs (mais non pathognomoniques) du cancer "préinvasif" ou d'un cancer débutant :

1° La "leucoplasie surélevée, "à vascularisation abondante par rapport à une leucoplasie ordinaire ;

2° Les "anomalies vasculaires" : capillaires en tire-bouchon ou en épingle à cheveux ou encore en massue ("club-shaped vessels") ;

3° Les "zones atypiques de régénération richement vascularisées"

En 1963, Koller et Kolstad (374) reviennent aux aspects décrits par Hinselmann, qui sont évocateurs d'un cancer in situ ou invasif : - leucoplasie ;

- base de leucoplasie ;
- mosaïque ;
- hypertrophie "adaptive" des vaisseaux.

Ils insistent sur la diminution de la vascularisation dans les lésions invasives. Selon eux : - plus les capillaires sont atypiques et irréguliers et plus la lésion est suspecte d'être invasive ;

- plus est grande la distance entre les vaisseaux et plus la lésion est atypique.

...

En 1965, Vikshraytis (733) note la valeur de la colposcopie et des colpophotograms dans le diagnostic des "lésions précancéreuses" et de cancers du col utérin.

Selon Kolstad,(376), en 1965, l'aspect vasculaire visualisé au colposcope, ainsi que la surface de la lésion, sa couleur et sa zone de bordure, permettent souvent d'orienter le diagnostic vers une dysplasie, un cancer in situ ou un cancer invasif.

D'après Richart (588), en 1965, la colposcopie révèle plus souvent des lésions significatives dans les cancers in situ du col que dans les dysplasies, et de plus, elle permet l'étude de leur extension.

Selon Bret, en 1965, la colposcopie permettrait de distinguer trois groupes de lésions dysplasiques (92) :

1° "La dysplasie débutante" : il s'agit d'une épidermisation en contact avec une région métaplasique et la lésion est visible après test à l'acide acétique : tache blanche, mosaïque ou base ;

2° "Cicatrice dysplasique constituée" : séparée par rapport à l'ectopie qui a donné naissance à la lésion, par un épithélium sain ; la lésion est visible après test à l'acide acétique : tache blanche, mosaïque ou base ;

3° "Dysplasies suspectes et remaniées" : visibles spontanément, sans test à l'acide acétique : base mosaïque dans le cas des dysplasies suspectes ; zones rouges, ulcérations ou bourgeons dans le cas des dysplasies remaniées.

En fait, Bret note que ces "dysplasies suspectes" correspondent histologiquement soit à une métaplasie active indifférenciée soit à un épithélioma in situ.

Selon Coppleson, en 1966, (118), la colposcopie permettrait de différencier cancer in situ (à potentiel) "évolutif" et "cancer in situ non malin" ou du moins au début d'une phase lente de croissance ("not truely malignant or at least early in the long life cycle").

Selon Johannisson (307), en 1966, la colposcopie permet le diagnostic de dysplasies et de cancers in situ, essentiellement selon l'aspect vasculaire, et permettrait dans 2/3 des cas de différencier cancer in situ et dysplasie. Cependant dans trois cancers in situ sur 47 la colposcopie n'a pas permis d'aboutir au diagnostic.

Les dysplasies et cancers in situ seraient caractérisés par des aspects en "ponctuation" et en "mosaïque", avec, dans les cancers in situ, des vaisseaux terminaux plus dilatés, allongés et irréguliers, la distance intercapillaire étant augmentée. Cependant, dans les cancers in situ, on ne voit pas de ramifications atypiques et de vaisseaux saillants comme ceux que l'on retrouve dans les cancers invasifs précoces.

En 1966, Kolstad (377) insiste à nouveau sur la valeur de la colposcopie pour différencier lésions bénignes et malignes.

Il classe les lésions selon :

1° Le dessin vasculaire (pattern") ;

2° La distance intercapillaire ;

3° La couleur ;

4° Le dessin en relief perçu sous l'épithélium de surface ;

5° La zone de bordure avec le tissu normal.

Selon lui, la colposcopie révèle souvent, dans le cas de dysplasies et de cancers in situ, des aspects de capillaires en épingles à cheveux ou de vaisseaux terminaux élargis délimitant des aires de mosaïque alors qu'il y a absence de ramification véritable des vaisseaux.

Hill, en 1966, (264), comme Lang en 1961, tente de revaloriser la colposcopie aux Etats-Unis. Il note des cas de diagnostics de cancer du col "préclinique" par la colposcopie, la cytologie ayant été négative ou insatisfaisante (59 cas de cancers "précoces" diagnostiqués par la colposcopie seule, sur 42 357 examens colposcopiques).

...

En 1967, Stafl (679), distingue trois aspects colposcopiques suspects : les leucoplasies ; les leucoplasies papillaires ; et les zones atypiques de transition.

Dans les zones de transformation néoplasique, ce serait la compression des papilles dans la partie inférieure et la prolifération des vaisseaux dans la partie supérieure qui serait responsable de l'aspect en tire-bouchon des vaisseaux, d'où naissent des capillaires en épingle à cheveux.

Selon Bolten (73), en 1967, il faut recourir à la colposcopie pour évaluer la topographie et l'extension d'une lésion atypique du col utérin.

En 1967, Timoren (711), qui, en 1962 à Helsinki, avait adopté une classification colposcopique en 3 do ; affirme que la colposcopie permet de mieux distinguer les "précancers" comme un groupe séparé que la cytologie ne le permet.

En 1968, Odell (532), comme Hill en 1966, note que la colposcopie permet parfois de retrouver des lésions suspectes (dysplasies ou cancers in situ), alors que la cytologie était négative.

En 1968, Rubinstein (615) insiste sur la corrélation en entre les aspects d'"hypohémie (avec distances intercapillaires accrues, et aspect grossier des capillaires), et l'existence de lésions "précancéreuses et préinvasives du col utérin".

L'aspect d'"hypohémie décrit par Rubinstein serait retrouvé : dans 100 % des cancers in situ ;

dans 96 % des dysplasies sévères ;

mais seulement dans 69 % des dysplasies modérées.

...

3 - Conclusions concernant l'emploi de la colposcopie

Ainsi l'on voit que la colposcopie est un examen de valeur, que le gynécologue devrait pratiquer lorsqu'un examen clinique ou un frottis font suspecter une lésion atypique du col.

Par ailleurs, comme le souligne Stoll (682), la colposcopie doit être utilisée au cours des campagnes de dépistage et "elle mérite .. une place de choix à côté des autres méthodes".

C - Colpomicroscopie

1 - Technique de colpomicroscopie

La colpomicroscopie a été rendue possible par l'application de la microscopie de surface à l'examen du col utérin, mais elle n'est pratiquement pas utilisée en France.

Le colpomicroscope d'Antoine (22), instrument commercialisé par Reichert (Vienne), permet de grossir 100 à 280 fois l'épithélium exocervical (le canal endocervical ne pouvant être visualisé).

L'instrument est introduit à travers un speculum, après examen macroscopique du col et frottis de Papanicolaou, suivis d'un nettoyage par une solution à 1 % d'acide acétique et d'une coloration par une solution de bleu de Toluidine à 1 %.

Le colpomicroscope permet de voir les couches superficielles de l'épithélium, avec leurs caractères pathologiques, de même façon que l'on étudie une coupe histologique au microscope. Il permet aussi de voir les capillaires du tissu sous-jacent. Cependant, on ne peut pas déterminer l'extension en profondeur d'une lésion, c'est-à-dire une éventuelle invasion. L'examen peut être complété en cinq minutes.

...

Prassoll (248) aurait apporté une modification à la technique de colpomicroscopie qui permettrait d'en obtenir des résultats bien supérieurs à ceux de la colposcopie.

2 - Résultats

Les résultats de colpomicroscopie sont basés sur la morphologie et la disposition des noyaux qui sont bien colorés (le cytoplasme étant mal visualisé) et sur l'aspect des capillaires.

Selon Richart (588 & 590), l'examen au colpomicroscope est utile pour étudier les lésions suspectes du col, et pour les différencier des lésions "bénignes" que sont : les métaplasies, où les noyaux sont plus grands que normalement et le cytoplasme apparaît granuleux, mais où la disposition cellulaire est régulière et les hyperkératoses bénignes où la morphologie et la disposition sont régulières.

On pourrait noter des caractéristiques des dysplasies ou des cancers in situ à l'examen colpomicroscopique.

Les dysplasies, qui se traduisent par des cellules ayant un noyau agrandi et hyperchromatique, avec parfois, un cytoplasme relativement important, seraient évoquées devant une disposition irrégulière des noyaux, qui sont groupés dans certaines régions, et le plus souvent, augmentés en nombre (densité). A l'intérieur des dysplasies, l'on pourrait distinguer les lésions modéréesdes lésions sévères, par les distances internucléaires plus grandes, liées au cytoplasme abondant de cellules dont la disposition n'est pas encore trop désordonnée. L'aspect serré des noyaux des dysplasies sévères accompagne une diminution des cellules binucléées et géantes, tandis que des cellules monomorphes des zones épithéliales profondes apparaissent à la surface. D'autre part, on observe souvent des "tourbillons" de cellules dysplasiques et parfois des orifices glandulaires similaires à ceux retrouvés dans les zones de métaplasie.

...

Le cancer in situ serait évoqué devant un aspect monomorphe, avec des noyaux néoplasiques serrés, correspondant à la "cellule néoplasique basale".

Cependant Reichart reconnaît que la colpomicroscopie ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre, d'une part les "néoplasies cervicales intra-épithéliales (terme sous lequel il regroupe dysplasies et cancer in situ) et d'autre part les cancers invasifs du col utérin. Mais l'examen permettrait de compléter les renseignements fournis par le frottis en particulier par l'étude des petites lésions dysplasiques.

Selon Antoine (22), la colpomicroscopie permet de retrouver un aspect similaire dans le cancer in situ et dans le cancer invasif, avec mitoses anormales, noyaux géants et effacement des bords cellulaires. Cependant un "halo" périnucléaire et l'existence de cellules en fuseau ("snake-cells") feraient évoquer le diagnostic de cancer invasif.

Selon Walz (754 b) il n'est pas possible de différencier par le seul examen colpomicroscopique, cancer in situ et cancer invasif. De plus, il peut être difficile de différencier, par cet examen, un cancer in situ avec une dysplasie, ou même avec une métaplasie ou un épithélium inflammatoire.

Cependant, on peut rechercher certains aspects évocateurs du cancer in situ : - un polymorphisme nucléaire et cellulaire important ;

- l'existence d'un noyau hyperchromatique, alors que les limites cellulaires ne sont plus nettes ;
- l'absence de cellules de type inflammatoire ;
- l'existence de nombreuses cellules dyskariotiques en bordure de la lésion ;
- l'existence de cellules en fuseau ("spindle cells") ;
- l'abondance des mitoses.

...

Si certains auteurs, comme Graham et Sotto (226), pensent que l'intérêt de la colpomicroscopie est surtout au niveau de la recherche, puisqu'elle permet de suivre dysplasies et cancers in situ sur des périodes plus ou moins longues, sans biopsie, beaucoup d'autres auteurs admettent que sa pratique devrait être plus courante.

Ainsi, Grunberger (247) constate que la colpomicroscopie permet de visualiser des lésions sur 37 % de cols macroscopiquement normaux.

Après une pratique de quatre années (248), Guastella constate l'efficacité de la colpomicroscopie dans le diagnostic précoce du cancer du col utérin.

Vladimirova (738) constate de même l'efficacité de la pratique dans le diagnostic précoce.

Okagaki (534) trouve que le colpomicroscope permet un diagnostic valable dans 85 % des dysplasies et cancers in situ.

3 - Conclusion concernant l'emploi de la colpomicroscopie

Ainsi, il semble que la colpomicroscopie soit une technique utile à pratiquer au cours d'un bilan gynécologique, pouvant compléter les renseignements apportés par le frottis et peut-être apporter des éléments diagnostics plus précis que ceux de la colposcopie si l'on se rapporte à l'expérience d'Antoine (24).

...

D - Histologie

1 - Techniques de biopsie d'une lésion suspecte du col utérin et interprétation des résultats :

Quatre techniques peuvent être utilisées :

1° Les biopsies multiples selon les quatre quadrants ;

2° La biopsie simple orientée par la colposcopie ;

3° La conisation, véritable intervention, nécessitant l'hospitalisation ;

4° L'amputation supravaginale du col, plutôt considérée comme un geste thérapeutique.

On peut y ajouter le curetage parfois nécessaire pour étudier l'épithélium endocervical.

Le choix de la technique de biopsie permettant de parvenir au diagnostic de lésions suspectes du col utérin a varié avec les années et c'est ainsi que nous envisagerons celui fait par chaque auteur chronologiquement.

En 1949, Younge (790) utilise, au "Out Patient Clinic" de Boston, des biopsies multiples de routine, à 6 heures et à 12 heures au niveau de la jonction de l'érosion et de l'épithélium malpighien normal. D'autres biopsies sont exécutées après test de Schiller, en particulier au niveau de zones de bordure iodo-négatives d'une érosion. Les biopsies sont prélevées à l'aide d'un instrument qui découpe une tranche carrée de tissu qu'il est facile de soumettre ensuite aux coupes perpendiculaires à la surface. Younge évalue la précision des biopsies orientées par l'examen au spéculum et le test de Schiller dans le cas de cancers in situ traités ensuite par hystérectomie. Sur 54 cancers in situ le prélèvement ainsi pratiqué a permis un bilan correct de la lésion dans 52 cas.

...

En 1960 Friedell, Younge et Hertig (198) s'intéressent à l'exploitation de spécimens de biopsie qu'on leur adresse, après fixation (Bouin).

La biopsie à la pince, si elle est assez grande, peut être facilement incluse dans la paraffine et sectionnée perpendiculairement à la surface. C'est ainsi que les meilleurs spécimens seraient de forme carrée, obtenus à l'aide d'une pince emporte-pièces.

Les spécimens de conisation sont orientés à l'aide du clinicien, fixés (Bouin) et coupés, en bloc numérotés de 3 à 5 mm d'épaisseur, dans des plans parallèles au grand axe de l'utérus. Ensuite on effectue une ou plusieurs sections microscopiques à partir de chaque bloc.

En 1959, MacKay (463) évalue à 1/5 soit 20 % les "régressions provoquées" par biopsie à la pince orientée, enlevant en totalité une lésion de petites dimensions.

En 1961, Cristopherson (125) effectue une étude comparative des techniques de biopsie multiple et de conisation dans le diagnostic de lésions suspectes du col utérin, Il note chez un certain pourcentage de femmes des biopsies à la pince négatives, alors que le frottis est anormal et que, parfois dans les semaines suivantes, un cancer in situ pouvait être prouvé par conisation.

Selon Cristopherson, la technique de conisation est plus efficace, permettant un diagnostic valable dans 89 % des cas, après étude de routine des blocs. De plus, l'examen encore plus complet de coupes sériées parmi 129 spécimens de conisation, a permis dans 14 cas, de retrouver des lésions plus sévères,:et en particulier : - 12 microinvasions parmi 19 cancers in situ initialement diagnostiqués ;

- 3 cancers in situ parmi 53 dysplasies initialement diagnostiquées.

On voit ainsi que les résultats de conisation peuvent varier selon la technique d'examen des coupes.

...

En 1961, Kaminetzky utilise la biopsie à la pince selon les quatre quadrants, la conisation et le curetage pour l'étude de l'épithélium cervical de lésions suspectes.

Il compare les résultats histologiques, après biopsie à la pince et après conisation, en notant une plus grande efficacité diagnostique de cette dernière. En effet, chez 7 femmes parmi 104 présentant une dysplasie "de degré trois" (irrégulière) à la biopsie à la pince, la conisation révéla 6 cancers in situ et 1 cancer invasif.

Nous verrons qu'au cours des années la discussion concernant les valeurs respectives de la biopsie à la pince et de la conisation se poursuit.

A la Table Ronde de Broca de 1961, Palmer (492) souligne l'intérêt de la colposcopie dans l'orientation du prélèvement biopsique à la pince :

"Si la colposcopie montre un aspect de base, de mosaïque ou de leucoplasie ou même une tache rouge atypique, ou si le frottis est classe III, IV ou V, une biopsie à la pince emporte-pièces de Douay est faite sur la partie de la zone suspecte la plus proche de l'orifice cervical...La colposcopie est nécessaire pour bien orienter la biopsie..."

.."Si le col revêt un aspect inflammatoire on donne cinq jours d'antibiotiques et la biopsie est faite le mois suivant".

"Si la biopsie initiale décelait une dysplasie irrégulière ou un aspect d'épithélioma intra-épithélial une deuxième biopsie était pratiquée : soit sous la forme d'une amputation conoïde du col quand la dysplasie occupait plus d'une lèvre du col, soit d'une biopsie exérèse à l'anse diathermique si la zone était limitée.." (appareil à lampe). On voit que, pour Palmer, en cas d'épithélioma intra-épithélial, révélé par la biopsie à la pince, une conisation devient nécessaire.

...

C'est ce qu'exprime Moulonguett dans une citation reprise à la table ronde de Broca :
"Au stade que nous envisageons des lésions infra-cliniques, la conisation est le procédé de sécurité en dehors duquel on explore au hasard par des biopsies insuffisamment dirigées"..

En 1962, Fruhling (199) dit que :
..."le diagnostic positif d'épithélioma intra-épithélial ne peut être posé que sur la pièce de conisation ou sur biopsie large des 4 quadrants avec curettage endocervical complet.

..Le diagnostic de possibilité d'épithélioma intra-épithélial est envisagé quand la biopsie des 4 quadrants et le curetage endocervical montrent une prolifération épithéliale dont la morphologie est plus inquiétante que celle de l'hyperplasie épithéliale simple.

..Le diagnostic de suspicion d'épithélioma intra-épithélial peut être porté, en particulier, quand "les prélèvements sont insuffisants et, bien que l'épithélioma intra-épithélial paraisse indiscutable, on ne peut éliminer la possibilité d'un cancer envahissant au voisinage. En effet, l'étude de 100 cancers consécutifs, au stade I, montre que dans un tiers des cas l'épithélioma intra-épithélial persiste sur le versant endocervical du néoplasme et que, fréquemment, il existe des faux aspects d'épithélioma intra-épithélial sur l'exocol, en marge ou à distance de la lésion primitive".

En 1962, Graham et Sotto (226) affirment que seule, l'histologie permet de différencier épithélium normal, dysplasie, cancer in situ et cancer microinvasif. Selon eux, en cas de lésion visible, (région iodo-négative ou région suspecte à la colposcopie) le meilleur spécimen pour l'histologie est obtenu par biopsie localisée, à la pince ou au couteau. Cette biopsie est faite sans anesthésie et le saignement peut être facilement arrêté.

...

La biopsie à la pince bien orientée par la colposcopie leur paraît être une technique supérieure à la conisation ou à l'amputation du col, sur lesquelles il sera parfois difficile de retrouver la lésion.

Selon ces auteurs, quand on pratique une conisation, on doit la faire au couteau et non pas à l'anse diathermique qui déforme les cellules et gène l'interprétation histologique. L'on doit retirer toute la région de jonction des deux épithéliums et de plus une portion variable de l'exo et de l'endocol. L'hospitalisation est nécessaire, et il faut parer au saignement.

Graham et Sotto rejettent l'amputation du col et l'hystérectomie en tant que méthodes diagnostiques, car ces gestes gèneraient le traitement ultérieur, si un véritable cancer invasif était présent. Nous verrons que de nombreux auteurs partagent cet avis.

Au symposium sur les lésions cervicales, en 1962, Hillemanns (267) discute la dissémination néoplasique possible liée aux techniques de prélèvement histologique : biopsie à la pince et conisation.

Il note sur 140 conisations pour des cancers in situ, consécutives à des biopsies à la pince, l'absence de toute invasion. Dans 40 cas de cancers microinvasifs, l'invasion était située à distance de la biopsie initiale.

Dans 140 cas de cancers in situ diagnostiqués par conisation et ensuite traités par hystérectomie, il n'existait pas d'invasion sur la pièce d'hystérectomie.

Ainsi, Hillemanns conclut à l'absence de danger de dissémination, après biopsie à la pince et après conisation, de cancers in situ.

Lors de ce même symposium, Kottmeier (267) dit qu'il est nécessaire de pratiquer une conisation devant une suspicion de cancer in situ, de découper le cône en blocs qui sont soumis ensuite à des coupes sériées ("semiserial sections").

...

En 1962, Wilds (779) souligne la valeur de la colposcopie pour localiser la biopsie au niveau de lésions suspectes du col utérin, la biopsie étant ainsi 10 fois plus efficace sur le plan diagnostic qu'un prélèvement fait à "l'aveugle".

De même, dans une publication du 8e congrès contre le cancer de 1962, Sirbu (665) insiste sur l'importance de la colposcopie dans le dépistage des dysplasies épithéliales aggravées, et sa valeur en particulier, pour diriger la biopsie.

En 1963, Maisel (441) évalue la précision du diagnostic histologique dans les deux cas de biopsie à la pince ou de conisation.

Dans le cas des biopsies à la pince, il note une imprécision du diagnostic dans 14 % des cas, mais des erreurs importantes seulement dans 2 % des cas : sur 155 lésions la biopsie avait abouti au diagnostic de 4 lésions "bénignes" qui, en fait, après vérification, correspondaient à 2 cancers in situ et à 2 hyperplasies atypiques. L'auteur en conclut qu'il ne faut pas discréditer les résultats de la biopsie à la pince, mais qu'il faut correctement les interpréter en fonction du contexte cytologique et clinique.

D'autre part, sur 105 diagnostics de cancer in situ faits par la conisation, et soumis ensuite à l'hystérectomie, Maisel note 3 cancers invasifs.

Ainsi le pourcentage des erreurs "importantes" imputables aux deux techniques est comparable.

Koss, en 1963, (385) après surveillance cytologique durant trois ans de 49 malades, ayant des cancers in situ diagnostiqués par biopsie à la pince bien dirigée au niveau des quatre quadrants et non traités, constate dans 25 cas, une "régression" ou du moins la disparition complète de la lésion. Il conclut à la précision de cette technique de biopsie qui permettrait l'ablation complète des lésions les plus limitées et de topographie externe sur le col utérin.

...

En 1963, Dabska (137) dit la valeur de la biopsie à la pince, faite par le cytologiste, après cytologie suspecte, et orientée par la technique de cytodiagnostic topographique.

Schulmann (651), souligne la valeur de la technique de conisation, qui permet :

1° Souvent de retrouver une lésion quand la biopsie à la pince est négative alors que la cytologie est positive ;

2° De faire le diagnostic définitif de cancer in situ ;

3° De bien différencier, dans 98,5 % des cas, cancer in situ et cancer invasif.

En 1964, Morton (494) dit que la technique la mieux adaptée à la confirmation d'une suspicion de cancer et à l'élimination d'une véritable invasion est la conisation large. Selon son expérience, les biopsies selon les quatre quadrants et les conisations superficielles peuvent aboutir au diagnostic correct, mais sont des techniques de moindre valeur. Le test de Schiller est utile pour définir la zone de l'exocol que l'on doit comprendre à la base du prélèvement.

Cependant, en 1964, Jordan (319) utilise pour parvenir au diagnostic de lésions suspectes du col des biopsies selon les quatre quadrants, soit à 12, 3, 6 et 9 heures, soit au niveau de régions iodo-négatives. Lorsque ces examens sont négatifs il pratique une biopsie endocervicale. Les biopsies répétées ne sont effectuées qu'au niveau de lésions évidentes iodo-négatives.

En 1964, Nelson (517) dit qu'une femme présentant un frottis classe III et une lésion cervicale doit être soumise soit à une biopsie orientée à la pince, soit à une conisation. La conisation serait la technique de prélèvement histologique de choix, en dehors d'une lésion importante ou suspecte d'être invasive.

...

En 1964, Vinokur (737) semble être du même avis. Il souligne l'intérêt de la conisation pour parvenir au diagnostic définitif de cancer in situ, en éliminant une invasion. En effet après 130 biopsies simples montrant un aspect histologique de cancer in situ, la conisation a pu confirmer 81 cancers in situ mais d'autre part a révélé 49 cancers in situ au stade I.

Cependant deux auteurs, Griffiths et Dilts, expriment un avis contraire.

En effet, en 1964, Griffiths (241) dit que le recours à la conisation devant une cytologie anormale serait plus fréquent qu'il n'est nécessaire. Il fait une évaluation de l'efficacité diagnostique de la biopsie localisée à la pince et du curettage endocervical dans 159 cas de cancers in situ. Cette efficacité serait de 96,9 %.

De même Dilts (160), en 1964, arrive à la conclusion qu'il n'y a pas d'erreur diagnostique plus grande par biopsie selon les quatre quadrants que par conisation, la première technique ayant de plus l'avantage de ne pas nécessiter d'hospitalisation. Cependant, sur 196 diagnostics de "cancer préinvasif" faits par biopsie selon les quatre quadrants et contrôlés par la suite par examen de la pièce d'hystérectomie ou de conisation, Dilts trouve 3 invasions marquées et de plus, 9 invasions minimes et 13 invasions "douteuses".

En 1965, plusieurs auteurs prennent partie pour la conisation.

En 1965, Scott et Reagan (634) accordent plus d'importance à la conisation devant une lésion suspecte du col utérin qu'à la biopsie à la pince. Ils pensent qu'il faut ne faire des biopsies à la pince que si la lésion est bien localisée par le test de Schiller ou la colposcopie. D'autre part, la conisation serait nécessaire après deux études cytologiques montrant une dysplasie ou après quatre études cytologiques montrant des cellules atypiques, d'autant plus que certaines lésions sont dysplasiques en surface et correspondent en fait à des cancers invasifs.

Ils pensent, de même, qu'une conisation s'impose devant une lésion suspecte, plutôt que la répétition de biopsies multiples. Cependant, on ne devrait pas négliger l'étude des cellules du canal endocervical au niveau desquelles on retrouverait des signes importants dans 90 % des cancers in situ.

Selon Pahl (542) en 1965, la biopsie à la pince serait responsable d'erreurs dans le diagnostic de cancers in situ du col utérin.

En 1965, Schiffer (632) souligne la valeur de la conisation dans le diagnostic de cancers in situ du col utérin.

Dans une étude portant sur 210 frottis classe III suivis de biopsies à la pince montrant des cancers in situ, la conisation a retrouvé qu'il s'agissait en fait de : 117 cancers in situ ; 29 dysplasies et 4 cancers invasifs.

Cependant d'autres auteurs accordent de la valeur aux deux techniques : biopsie orientée et conisation.

Ainsi, en 1965, Lane (411) dit qu'il faut faire une biopsie orientée à la pince si l'on voit une lésion suspecte du col et que, dans les autres cas de cytologie atypique, suspecte ou néoplasique, il faut pratiquer une conisation.

De même, en 1966, Johannisson dit que le diagnostic histologique de lésions suspectes du col utérin doit être fait, soit par biopsies orientées par la colposcopie, soit par conisation suivie de coupes sériées (307).

Mais, en 1966, on voit plusieurs auteurs prendre partie pour la biopsie orientée par la colposcopie.

Ainsi, Kolstad (377), dit que depuis dix ans son groupe a abandonné la biopsie selon les quatre quadrants pour accorder la première importance aux biopsies orientées par la colposcopie.

De même, Hill rappelle (264) que la colposcopie permet de parvenir au diagnostic de certains "cancers précliniques" du col utérin où le frottis est négatif, car elle permet de visualiser une lésion de petite taille que la biopsie à la pince enlève en entier,

...

et que l'on en retrouve plus à la conisation consécutive. Ainsi, parmi 27 cancers in situ diagnostiqués par biopsie à la pince, Hill trouve 12 cas de disparition de la lésion à la conisation consécutive.

Selon Silcar (661), une biopsie à la pince bien orientée par la colposcopie est un examen diagnostic de valeur. Il compare les résultats histologiques obtenus par biopsie orientée à la pince, conisation et hystérectomie dans 124 cas de cancers in situ :

2,4 % des diagnostics de cancer in situ ont été faits par la conisation alors que la biopsie à la pince était négative. Mais 5,94 % des diagnostics n'ont été faits que parce que l'on avait réuni ces trois techniques de prélèvement, ce qui était dû à l'erreur possible liée à chaque examen.

Au total, selon cet auteur, la conisation à but diagnostic ne devrait être faite que lorsque le frottis est positif et que la biopsie à la pince est négative ou inadéquate.

Beller (58) affirme que la biopsie à la pince orientée par la colposcopie est un examen de valeur à condition d'être bien interprétée. Il compare les résultats histologiques obtenus par522 biopsies orientées à la pince avec ceux de conisations consécutives. Dans 5 cas seulement il existait un désaccord mineur, sans incidence thérapeutique selon l'auteur. Il s'agissait de 5 "dysplasies sévères" d'après la biopsie localisée, qui à la conisation, se sont révélées être 4 cancers in situ et un cancer microinvasif.

Cependant, à la même époque, (1966) d'autres auteurs prennent partie pour la conisation en tant que technique diagnostique la mieux adaptée pour le diagnostic des lésions suspectes du col utérin.

Ainsi, Antoine (25), affirme que, dans le cas des "cancers préinvasifs" la conisation est préférable à la biopsie à la pince, car elle permet un diagnostic plus sûr.

Villasanta (734) prend aussi partie pour la conisation. Il donne des chiffres plus élevés d'erreurs dues à la biopsie à la pince que la plupart des auteurs :

...

32 % de diagnostics de lésions néoplasiques permis par la conisation seule, qui correspondent à des erreurs diagnostiques de la biopsie à la pince ;

et parmi 14 % des diagnostics de cancer in situ faits par biopsie à la pince, l'existence en fait, de cancers invasifs à la conisation.

De plus, après étude de 75 hystérectomies, consécutives à un diagnostic de cancer in situ par conisation, Villasanta trouve 26 % de cancers in situ "résiduels" et 4 % de cancers invasifs.

Govan (224) insiste sur la nécessité d'une bonne technique de conisation, faite après un intervalle d'au moins 4 semaines par rapport au frottis, et suivie de coupes multiples minces. Sur 200 cas de dysplasies et de cancers in situ ou invasifs, il note 17 cas de coupes insatisfaisantes.

Byrne (102) dit que la conisation est utile pour affirmer le diagnostic de cancer in situ et que les complications liées à cette technique, hémorragies et sténoses cervicales, peuvent être réduites si l'on prend soin de la faire correctement.

Green (234), insiste aussi sur la valeur de la conisation, en disant que le nombre de complications liées à cette technique : hémorragies, avortement chez la femme enceinte et anomalies des grossesses ultérieures,a pu être considérablement réduit.

En 1967, Cartier et Cerbonnet affirment la valeur de la biopsie à la pince sous colposcopie.

Selon Cartier (107), lors d'une suspicion de cancer in situ : "Les biopsies devraient être faites sous colposcopie en plein centre des zones les plus suspectes et non "à cheval" sur la lésion et la muqueuse saine : l'épithélioma intra-épithélial peut être bordé par une bande de dysplasie simple. Si l'inclusion des fragments dans la paraffine est défectueuse, la coupe peut ne porter que sur la partie saine de la muqueuse".

"Il vaut mieux faire plusieurs petites biopsies plutôt qu'une grosse. L'origine des différents fragments doit être signalée au pathologiste... Les fragments doivent comporter au moins deux à trois millimètres de tissus conjonctif sous l'épithélium".

...

"La forme des prélèvements a une importance capitale et conditionne une bonne inclusion dans la paraffine et une orientation correcte des coupes...".

Mais, "On est souvent amené à demander des prélèvements plus larges pour faire une étude topographique des lésions ou rechercher une invasion localisée".

"La biopsie circulaire faite au bistouri enlève le tissu situé autour de l'orifice externe sur une épaisseur de 5 millimètres environ. Elle peut remonter dans l'endocol jusqu'à 5 ou 10 millimètres au-dessus de l'orifice externe...".

"La conisation, si elle est importante permet une meilleure étude topographique...".

"L'amputation du col permet seule une étude complète du col. L'examen doit :

1° Déceler une invasion localisée qui peut se cacher dans l'endocol au fond d'une glande pénétrée par l'épithélioma intra-épithélial ;

2° Rechercher si la lésion est contenue en totalité dans la pièce d'exérèse..".

Selon Cerbonnet (110), l'on doit réserver la biopsie à la pince au diagnostic, et la conisation au traitement de l'épithélioma intra-épithélial. Comme Cartier, il pense que "la prise doit porter au centre de la zone lésionnelle". De plus il dit qu'aux "prélèvements sur l'exocol à la pince-biopsique il faut associer systématiquement le grattage "à la curette fine du canal cervical, où l'EIE peut être cantonné..et où peut siéger déjà un cancer invasif assorti d'une nappe d'EIE sentinelle sur l'exocol".

"Le meilleur histo-pathologiste ne répond évidemment que des fragments qu'on lui confie et non du reste du col. D'où l'intérêt de la confrontation avec la colpocytologie et...de la colposcopie. Un examen au spéculum, attentif et bien orienté par le test de Schiller est tout de même valable dans bon nombre de cas. Par contre la biopsie aux quatre points carninaux de l'orifice externe d'un col apparemment normal mais à frottis positifs ou suspects n'est qu'un pis-aller en l'absence de toute ressource colposcopique...".

...

"Surtout, le diagnostic d'EIE le mieux établi sur biopsies cliniques laisse dans l'ignorance sur l'existence possible d'une micro-invasion débutante en quelque point profond de l'endocol. Cette possibilité de surprendre le passage de la lésion précancéreuse au micro-cancer, toute différente de celle du cancer avéré flanqué d'une zone contingente d'EIE, se rencontre dans 20 à 30 % des cas suivant les statistiques. Préférer aux biopsies multiples orientées la biopsie circulaire totale péri-orificielle ne résoud pas ce problème. Seul l'examen de tout le col, donc d'un prélèvement opératoire, peut donner la certitude sur l'absence ou la présence d'un début d'effraction basale et de pénétration chorïale par l'EIE. Cette notion capitale doit gouverner l'attitude thérapeutique".

En 1967, Varangot et Anderson placent la conisation au chapitre diagnostic du cancer in situ.

Varangot, dans l'encyclopédie médico-chirurgicale (729) dit que la conisation est la seule méthode diagnostique valable. Selon lui :

"La simple biopsie ou les biopsies multiples, aidées ou non par la colposcopie, n'offrent pas les garanties nécessaires, car elles ne permettent pas d'examiner la totalité de la jonction des épithéliums malpighiens et cylindriques. Nous avons vu plusieurs observations de lésions invasives ou non du col dépistées par un frottis qui avaient échappé à plusieurs biopsies".

"Dire qu'on doit les faire "en bonne place" suppose que l'on sait déjà où se trouve le cancer, éventualité peu fréquente..." de plus "nous avons trouvé plusieurs cas de lésions où l'invasion était limitée à quelques coupes de l'endocol, inaccessibles à ces prélèvements incomplets..."

"L'amputation supravaginale du col et a fortiori l'hystérectomie, lorsqu'elles sont pratiquées sur la seule foi de frottis atypiques, nous paraissent également condamnables..."

"Aussi est-ce la conisation du col, technique dérivée de la biopsie en anneau préconisée par Ayre, qui est certainement la meilleure méthode de diagnostic".

...

"Le principe de cette intervention est de prélever un fragment en forme de tronc de cône, dont la circonférence de la base passe en dehors de la jonction de l'exocol,et de l'endocol et dont les parois latérales intéressent la partie inférieure du canal endocervical.

"Il s'agit, évidemment, d'une petite intervention, qui nécessite une anesthésie générale et l'hospitalisation mais dont la gravité est minime et qui, si elle n'est pas suivie d'une intervention plus radicale, ne grève pas l'avenir obstétrical des malades, qui sont encore à l'âge où une grossesse est possible".

"La pièce opératoire est débitée en plusieurs fragments. Si l'on trouve, sur une coupe, des lésions de cancer intra-épithélial, il est indispensable de poursuivre le bloc en totalité et de débiter les autres fragments en série, dont on examine 1 coupe sur 6 ou 7".

"Le travail est long et fastidieux, mais il permet seul de déceler de très petits néoplasmes. Il n'est pas rare de trouver"... "sur quelques coupes seulement, des lésions typiques de l'épithélioma pré-invasif".

"Par ailleurs, la constatation d'images d'épithélioma intra-épithélial avec ou sans envahissement des glandes nécessite l'examen de coupes sériées de toute la pièce de conisation, car il peut exister des zones très limitées d'envahissement du stroma que l'on ne retrouve que sur quelques lames".

"Le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial ne peut être porté que si toute la jonction de l'endocol et de l'exocervix a été coupée et examinée, et, si une simple biopsie a montré des images de néoplasme in situ, il faut faire une conisation avant de prendre une décision thérapeutique, car c'est cet examen seul qui permettra de s'assurer que la lésion n'est pas invasive".

De même, selon Anderson (17), la conisation est la technique diagnostique de choix devant une cytologie anormale. L'étude de 130 biopsies à la pince suivies de conisations lui permet de retrouver lors du deuxième examen 23,8 % de lésions plus avancées que selon le premier examen histologique.

...

En 1967, plusieurs auteurs comparent les valeurs de la biopsie orientée à la pince et de la conisation.

Ainsi, Cristopherson (130) compare les résultats histologiques obtenus après biopsie à la pince et après conisation :

— sur 124 diagnostics de cancer in situ par biopsie à la pince, il trouve à la conisation 103 cancers in situ confirmés, et de plus, 14 cancers microinvasifs, 4 dysplasies et 3 cas sans lésion pathologique ;

— sur 117 diagnostics de dysplasie par biopsie à la pince il trouv à la conisation 94 dysplasies confirmées, et de plus, 17 cancers in situ et 1 cancer microinvasif :

— sur 25 biopsies à la pince négatives, il trouve à la conisation 13 examens qui sont bien négatifs, et de plus, 7 dysplasies et 5 cancers in situ.

Selon Sakvraba (622), si une lésion est petite, une biopsie à la pince bien localisée n'est possible que sous examen colposcopique.

Thomison (705) exprime l'avis que si les biopsies multiples à la pince sont adéquates, la conisation n'est pas nécessaire. Mais parfois la conisation est indispensable, et elle n'est valable que si l'on pratique des coupes multiples au niveau de l'endocol, de l'exocol et du niveau des glandes sous-jacentes.

Mais Novak (530) ainsi que Varangot, insiste sur la difficul de poser un diagnostic définitif de cancer in situ par la seule bio sie à la pince, même répétée. Il cite des travaux menés par deux groupes d'auteurs :

. Dilts, Elest et Greene, qui, dans 1,5 % cancers in situ diagnostiqués par la biopsie à la pince, retrouvent une invasion stromale à la conisation ;

. Silbar et Woodruff, qui, dans 5,9 % de cancers in situ dia nostiqués par biopsie localisée retrouvent des cancers invasifs à l conisation.

...

En 1968, si la plupart des auteurs affirment la valeur diagnostique de la conisation dans le cancer in situ du col utérin, certains d'entre eux insistent sur la valeur d'une biopsie à la pince préalable.

C'est ainsi que Hillemanns (273) accorde de la valeur à la biopsie à la pince orientée par la colposcopie, pratiquée avant la conisation qu'elle permet parfois d'éviter. Selon lui cette technique permettrait 91 % de diagnostics justes. La conisation elle, aurait de la valeur surtout dans le diagnostic des microcarcinomes. Mais plus de 20 % des cancers invasifs retrouvés seulement à la conisation seraient dus à un défaut technique dans les examens antérieurs et en particulier à la colposcopie.

De même, selon Singleton (664), il faut éviter de pratiquer une conisation avant de faire une biopsie à la pince qui permet seule le diagnostic direct d'un grand nombre de cancers invasifs, la conisation devenant dès lors non nécessaire.

Mais, Fidler (182) affirme que la suspicion d'un cancer in situ après frottis, exige un examen histologique par conisation.

Parallèlement, Nichols, Boyes et Fidler (523) publient un bilan de 624 conisations pratiquées au cours de la campagne de dépistage en Colombie Britannique. Ils emploient une technique rapide de coupes sériées du col : la base de la conisation ayant été soulignée au nitrate d'argent, ils découpent en moyenne 12 blocs dans un sens horaire et pratiquent 5 sections par bloc dont ils pensent obtenir autant d'information qu'avec 10 sections par bloc. Ils soulignent la nécessité des coupes sériées de la pièce de conisation, sans lesquelles on ne peut vérifier si la lésion a été enlevée en entier, et qui permettent de ne pas passer à côté d'une lésion, qui circonférentiellement peut intéresser moins de 20 % de la circonférence et de confirmer la présence d'un éventuel cancer invasif occulte.

Crisp (124), souligne la valeur d'une technique de conisation superficielle (deliberately shallow) qui est grevée de peu de complications.

...

Selon Varangot (730), une conisation est nécessaire pour établir un diagnostic de cancer in situ, car elle permet une étude de la région de jonction épithéliale et donc de faire un diagnostic différentiel avec une dysplasie ou un cancer invasif.

De même, Simon, prend partie pour l'utilisation extensive de la conisation comme moyen diagnostic. D'après cet auteur la conisation permettrait de faire 43 % plus de diagnostics de cancers in situ que ne le permet la biopsie à la pince (663).

Selon Villasanta (735), il faudrait faire une conisation devant des frottis répétés anormaux ou lorsque la biopsie à la pince révèle une dysplasie.

Burghadt (100), étudie sur 706 conisations pour dysplasie ou cancer in situ la corrélation avec le diagnostic fourni par la biopsie à la pince. Pour les dysplasies "régulières" diagnostiquées par la biopsie à la pince, la conisation a révélé :

- 25 % de dysplasies "irrégulières" ;
- 16 % de cancers in situ ;
- 4,5 % de cancers invasifs.

Lee (422), souligne l'intérêt diagnostic de la conisation, qui permettrait de confirmer 10 % de cancers in situ négatifs à la biopsie simple et de 5,4 % de cancers invasifs négatifs aussi à la biopsie à la pince.

Sabatelle (620), compare les diagnostics faits par biopsie à la pince et par conisation :

- pour 194 cancers in situ diagnostiqués par biopsie à la pince, la conisation apporte la confirmation dans 75 % des cas, dans 17 % retrouve une lésion plus importante et dans 6 % retrouve une lésion moins importante ;

- pour 66 dysplasies diagnostiquées par biopsie à la pince, la conisation retrouve dans 40 % des cas le même résultat, dans 40 % des cas un cancer in situ, dans 3 % des cas un cancer microinvasif et dans 2 % des cas des cancers invasifs (mais les vérifications par conisation ont été faites sur 66 dysplasies parmi 246, et il s'agissait sans doute des lésions les plus suspectes.

...

La conclusion de Lee, est que la conisation est nécessaire si la biopsie révèle un cancer in situ ou une dysplasie irrégulière ou s'agit d'une dysplasie survenant chez une femme ménopausée ou encore si des frottis répétés ont été anormaux.

En 1969, Jung (323) expose une technique de conisation améliorée utile pour le diagnostic des cancers in situ.

En 1970, Netter (522) dit que l'on doit suivre les conseils de Cartier pour prélever le spécimen histologique lorsqu'il existe un frottis cervico-vaginal suspect : "La biopsie sera faite sous colposcopie, parfois après test de Schiller. Elle doit porter en plein dans la lésion..Il n'est pas toujours possible de voir la jonction endo-exocervicale et ceci est indispensable.. Si la portio du col visible à la colposcopie est indemme, il ne faut pas oublier que le cancer cervical au début peut siéger très haut dans l'endocol Il faut faire un grattage soigneux de l'endocol, grattage qui doit remonter jusqu'à l'isthme et affecter toute la périphérie du col.."

Mais à défaut de colposcopie on peut faire :

- 1 biopsie sur la zone suspecte au test de Schiller ;
- 4 biopsies : à midi, 3 heures, 6 heures, 9 heures ;
- 1 "ring biopsy" emportant tout un anneau du col ;
- 1 conisation ou amputation intra ou même sus-vaginale du col.

"Nous répugnons à faire d'emblée la conisation du col qui semble pourtant un examen de routine pour de nombreux américains et nous aimons mieux la réserver à l'étude plus approfondie des lésion qui auront été décelées par l'examen histologique de nos biopsies".

"A ce propos, nous voudrions insister encore une fois sur la nécessité de ne pas faire de biopsie à l'aveugle, celle-ci est plus nuisible qu'utile : à la suite de la biopsie, le col va se réépithéliser, enterrant la lésion, les cellules ne desquamant pas, et le cancer évoluera à bas bruit, alors que médecin et malade seront tranquilles".

...

En 1970, selon Orcel et Marsan (540), plusieurs types de prélèvement peuvent être envisagés pour étudier les "formes de début des cancers du col" : "avec de petites pinces à biopsie on peut faire des micro-biopsies multiples sur un col d'apparence saine, biopsies qu'il faut évidemment numéroter dans des flacons différents ;

On peut prélever également une collerette circulaire de muqueuse cervicale : mais il faut savoir que la jonction cylindro-pavimenteuse de la muqueuse exo-endo-cervicale, zone de plus grande fréquence des épithéliomas au début, se déplace en fonction de l'âge et que, après la ménopause, elle est franchement endocervicale ;

Avec la curette de Guspberg, petite et peu traumatisante, il est possible de faire des prélèvements multiples au niveau du canal endocervical ;

Enfin, la conisation, préconisée en France par l'école de Varangot, consiste à réséquer en bloc un cône à base endocervicale centré par l'orifice externe du col ; préférée par beaucoup de spécialistes, cette biopsie élargie permet toutes les reprises thérapeutiques ; cependant, elle peut être plus ou moins étendue et sur le plan histologique, l'exérèse peut être insuffisante soit en hauteur dans le canal endocervical, soit en largeur dans les cryptes glandulaires, et il peut arriver que, sur la pièce chirurgicale, le cancer s'avère beaucoup plus étendu dans le canal endo-cervical que ne le laissait prévoir l'examen histologique pré-opératoire ;

L'amputation du col (Huguier) a l'avantage d'emporter à coup sûr la totalité de la lésion. Mais c'est une véritable intervention et ses conséquences obstétricales ne peuvent être négligées".

2 - En Conclusion : On peut dire que la biopsie à la pince doit être faite sous contrôle colposcopique, et dans ce cas garde toute sa valeur, la conisation restant d'ailleurs toujours possible en suite. La conisation étant en général considérée comme le geste thérapeutique minimum nécessaire quand la biopsie à la pince révèle l'existence d'un cancer in situ, on pourra à cette étape, par l'étude des sections du col, éliminer l'existence d'un cancer microinvasif.

...

E - La corrélation entre les résultats des examens cytologiques et la lésion histologique

1 - Introduction

Nous avons vu les variations possibles du diagnostic histologique, en fonction de la technique de biopsie. Cependant, en prenant les précautions requises pour la biopsie, en l'orientant, en la répétant ou en la faisant assez large, on parvient le plus souvent au diagnostic précis de la lésion. Ainsi, la plupart des auteurs sont d'accord pour dire que l'histologie est l'examen nécessaire pour établir le diagnostic d'un cancer in situ du col utérin. Les examens cytologiques et colposcopiques sont considérés plutôt comme des éléments du dépistage, nécessitant une confirmation anatomo-pathologique.

Ainsi, il est intéressant de considérer la corrélation entre les résultats des examens de dépistage et la nature de la lésion histologique. Cette notion préoccupe, en particulier, les auteurs désirant suivre durant une certaine période l'évolution "non traitée de lésions dysplasiques ou de cancers in situ.

D'autre part, des auteurs notent que dans certaines lésions le frottis peut donner une image fidèle de la lésion histologique alors qu'une biopsie limitée seule pourrait induire en erreur.

En fait deux problèmes essentiels sont soulevés lorsqu'on interprête les examens de dépistage :

1° Celui des "faux positifs" et des "faux négatifs" que nous réservons à un chapitre ultérieur ;

2° Celui de la possibilité d'évoquer une lésion histologique précise devant certains aspects des examens cytologiques ou colposcopiques, et en particulier, une dysplasie, un cancer in situ ou un cancer invasif.

...

Ayant envisagé, au cours des paragraphes concernant la colposcopie, la correspondance de l'image visualisée avec la nature de la lésion histologique, nous nous limiterons ici à l'étude de :

2 - La correspondance entre l'aspect cytologique du frottis et la nature de la lésion histologique.

Avant 1950 plusieurs auteurs sont optimistes en ce qui concerne la valeur de la cytologie dans le diagnostic du cancer préinvasif.

Selon Babes, en 1928, (46), le cancer du col utérin, au stade "pré-invasif", est caractérisé par une modification de l'aspect microscopique des cellules.

En 1949, Nieburg (525) précise les caractéristiques différentielles des frottis traduisant un cancer "pré-invasif" par rapport à celles traduisant un cancer invasif : les cellules seraient plus grandes, avec un cytoplasme plus abondant, se colorant le plus souvent d'une façon caractéristique, jaune-orange ; leur noyau serait d'aspect variable : parfois petit, hyperchromatique, à membrane irrégulière ; parfois grand, ou encore à grains de chromatine typiques et à bords nets ; les formes très anormales, multinucléées étant rares. De plus, dans les frottis purement vaginaux, on retrouverait une cornification complète, même si la femme est en phase lutérale du cycle ou en ménopause les cellules desquaméraient habituellement isolément ou en amas peu épais, jamais en placards compacts (ce qui serait un élément de différenciation avec les inflammations de type trichomonas).

Skapier, de même que Nieburg, décrit en 1949 une cytologie spécifique du cancer "préinvasif" (79). D'après cet auteur, la présence de cellules superficielles à noyau hyperchromatique et de volume augmenté, en l'absence de cellules atypiques des couches profondes, permettrait de poser le diagnostic de cancer in situ dans 50 % des cas.

...

Cependant, à partir de 1949, plusieurs auteurs expriment un avis contraire.

Ainsi, Younge affirme en 1949 que le frottis est identique dans le cancer in situ et le cancer invasif.

De même, plusieurs cytologistes, entre 1949 et 1952, déclarent qu'il n'est pas possible de distinguer cytologiquement le cancer pré-invasif de l'invasif. Il s'agit de Papanicolaou, Meigs, Limburg, Cuyler et Watteville.

Mais, en 1953, Reagan (570) tente de chiffrer et de distinguer le degré des anomalies cytologiques rencontrées dans les cancers invasifs, les cancers in situ et les dysplasies. Pour cela il se base sur l'étude de 2 500 cellules provenant de malades ayant des cancers in situ, et de 1 650 cellules provenant de malades ayant des dysplasies, et dans les deux cas il compare les résultats à ceux d'une étude antérieure portant sur les cellules d'un certain nombre de cancers invasifs.

Un tableau groupant l'ensemble de ces caractéristiques comparatives des cellules anormales sera considéré plus loin, avec les travaux de Kaplan qui, en 1967, tente une différenciation semblable des lésions par le degré des anomalies cellulaires retrouvé. Selon son étude, Reagan, conclut que les frottis du cancer in situ peuvent être distingués de ceux d'un cancer invasif, par la plus grande taille cellulaire, le cytoplasme étant souvent basophile, et par une fréquence moindre d'anomalies nucléaires évocatrices du cancer et de formes cellulaires "bizarres" comme les cellules en têtard.

Mais surtout, la distinction entre cancer in situ et dysplasie pourrait être faite devant l'aspect du frottis, lequel dans le premier cas serait caractérisé par :

1° La plus grande proportion de cellules atypiques, en particulier au niveau de l'aspiration du canal cervical, quand on a soin de joindre ce prélèvement à un frottis cervical ;

2° La moindre proportion de cellules de forme polyhédrique dans les dysplasies.

...

TABLEAU DES CRITERES CYTOLOGIQUES, PATHOLOGIQUES SELON REAGAN ET KAPLAN

Travaux de 1953-1956 et 1967 : (570 et 571 et 330)

ASPECT ETUDIE	CANCER INVASIF	CANCER IN SITU	DYSPLASIE	METAPLASIE	CELLULE EPITHELIALE NORMALE
Nombre de cellules atypiques	élevé le plus souvent	élevé le plus souvent	peu nombreux en général		
Taille cellulaire : Reagan	-	20,85 mu	36,81 mu	25,90 mu	45 mu
Kaplan	14 mu	12,-- mu	22,-- mu	25,-- mu	
Forme : polyhédrique		25 %			
irrégulière		4 %			
ronde et ovale	76 %	84 % ou 50 %	41 %		
Cellules : bizarres	0,26 %	0,65 %			
en têtard	+ +	+ -	-		
Cytoplasme : - basophilie	55 %	87 %	85 %		
- lyse cytoplasme	3,38 %	1,7 %			
- vacuoles	moins nombreuses plus grandes	moins nombreuses plus grandes	plus nombreuses		
- membrane cyto-plasmique		mal définie	bien définie		
Taille noyau : Reagan		11,67 mu	14,52 mu	8,87 mu	6,75 mu
Kaplan		8,5 mu	6,30 mu		6,-- mu
Index nucléo cytoplasmique	augmenté	50 % Reagan 1953 31,96% Reagan 1957 augmenté	25 % 16,5 % peu augmenté	12,37 %	
Forme noyau (la forme ovale serait parallèle au nombre de mitoses)	plus souvent ovale	plus souvent ovale	plus souvent rond		
Chromatine nucléaire	gros grains irréguliers	gros grains irréguliers	grains fins		
Nucléoles :	taille plus grande	taille plus grande	taille moins grande nombre augmenté		
Mitoses atypiques					

3° Des limites cellulaires mal définies et l'existence d'amas en syncitium ;

4° Un noyau de taille plus grande et surtout un rapport nucléo-cytoplasmique plus élevé, de l'ordre de 50 %.

5° L'existence d'aspects évocateurs du cancer, tels les mitoses anormales.

Bourg (79), en 1954, exprime un avis semblable à celui de Papanicolaou en disant qu'il n'y a pas de cytologie spécifique du cancer in situ par rapport au cancer invasif.

Cependant, il souligne deux notions :

1° Le cancer in situ se traduit par des cellules indifférenciées de type basal dont la taille peut être petite alors que le cytoplasme est basophile et le noyau gros et hyperchromatique les cellules kératinisées sont rares et leur présence doit faire douter le diagnostic ;

2° Les phénomènes inflammatoires sont absents, et l'éosinophilie, atypie des cellules basales et intermédiaires est dès lors la traduction de troubles cytoplasmiques vrais.

D'autre part, selon Bourg, il faut distinguer les dyskaryoses de type différent dont la signification n'est pas la même "Les dyskaryoses superficielles et intermédiaires correspondent le plus souvent à des images de dysplasies et rarement à des cancers.

Les dyskaryoses parabasales par contre signent généralement l'existence d'un épithélioma intra-épithélial ou moins fréquemment d'un début d'invasion. Cependant les aspects cytologiques sont insuffisants pour en faire un diagnostic formel". En conclusion, selon Bourg, "tous les frottis du groupe III impliquent une biopsie".

L'étude expérimentale, chez l'animal, tend à prouver qu'il est possible de distinguer cytologiquement, lésions "précancéreuses" et cancers du col utérin (in situ ou invasif).

En effet, en 1955, Von Haam effectue une étude comparative cytologique et histologique, du cancer du col utérin chez la souris C3H.

...

Sur le plan histopathologique il parvient à distinguer trois lésions :

1° Les dysplasies ;

2° Le cancer in situ ;

3° Le cancer invasif.

Les études cytologiques révèlent des transformations cytoplasmiques et nucléaires des cellules desquamées, correspondant à ces lésions.

D'une part, Von Haam trouve des modifications cytologiques de type "précancéreux" : cellules comportant un noyau pâle, agrandi ou multiple, avec une cornification précoce, des granules cytoplasmiques et des vacuoles.

D'autre part, l'auteur trouve des modifications de type malin, aussi bien dans les cancers in situ que dans les cancers invasifs où leur nombre est cependant plus grand..ici, le noyau est agrandi, avec modification importante du taux nucléo-cytoplasmique, une chromatine grossière, des nucléoles multiples et atypiques avec des processus de kératinisation atypique.

En 1956, Reagan (571) tente à nouveau d'établir une "corrélation cytohistopathologique" du cancer in situ du col utérin. Il apporte une précision plus grande à ses estimations des caractéristiques cellulaires par rapport aux cellules du cancer invasif et des dysplasies : taille cellulaire, taux nucléo-cytoplasmique, pourcentage de cellules ayant certaines caractéristiques. La plupart de ces chiffres figurent sur le tableau présenté plus loin. On notera, en particulier, que si Reagan constate toujours une augmentation du taux nucléo-cytoplasmique dans le cancer in situ, la valeur moyenne qu'il en donne en 1956 est de 31,96 % (et non pas 50 % comme en 1953). Cette estimation établit toujours une différence significative avec le taux moyen rencontré dans les dysplasies (qui est de 16,5 % selon ce même auteur).

En 1956, Papanicolaou lui-même (546) tente d'établir une corrélation entre l'aspect réalisé par la cytologie et la lésion histo-pathologique définissant un cancer in situ.

...

En 1960, selon Yakeuchi et MacKay, l'aspect des cellules atypiques permettrait de déterminer la lésion dont elles proviennent : - les cellules, de type superficiel, de grande taille, avec des anomalies nucléaires provenant d'une région de dysplasie

- les cellules de type basal, de petite taille, avec des anomalies nucléaires, provenant d'une région de cancer in situ.

De Brux et Dupré-Froment, en 1960 (145 &146) insistent sur la valeur de la cytologie exfoliatrice dans le diagnostic du cancer in situ et des lésions frontières :

"Les anomalies de maturation personnalisent les dysplasies ;

"L'absence de maturation pouvant caractériser les dysplasies irrégulières, la métaplasie active immature et le cancer in situ".

Cette absence de maturation, ferait que certains auteurs, même après examen histologique, grouperaient avec le carcinome intra-épithélial des lésions qui sont en fait parfois des dysplasies irrégulières, des dysplasies irrégulières aggravées ou des métaplasies actives indifférenciées immatures.

C'est en fait la cytologie exfoliatrice qui permettrait d'éliminer ces diagnostics en montrant leur nature bénigne ;

Alors que par ailleurs, il existe un "véritable" carcinome intra-épithélial dont le frottis comporte des cellules carcinomateuses de type parabasal, à nucléole régulière, à chromatine augmentée, avec inversion du rapport nucléo-cytoplasmique.

Comme nous l'avons vu en détail au chapitre du diagnostic différentiel cytologique du cancer en 1961, De Brux consacre une étude à la métaplasie active immature (149), dans laquelle il souligne l'intérêt de la cytologie pour affirmer la nature bénigne de cette lésion.

D'autre part, en 1961, De Brux (147) consacre une étude à l'aspect histologique et à la cytologie exfoliatrice des dysplasies et des hyperplasies.

...

Au symposium sur les lésions cervicales, en 1961, Graham et Siegler (148) affirment que la cytologie permet de différencier le cancer in situ et le cancer invasif dans 80 % des cas, si l'on fait un comptage différentiel des trois types de cellules "malignes" rencontrées : le pourcentage de "cellules indifférenciées" étant plus grand dans les cancers invasifs et le pourcentage de cellules différenciées étant plus élevé dans les cancers in situ. Leur étude porte sur 105 cancers in situ et sur 187 cancers invasifs.

La "cellule maligne indifférenciée" est caractérisée par une chromatine très irrégulière, un cytoplasme absent ou rare, l'absence de contour cellulaire ; elle serait retrouvée dans 70 % des cancers in situ et dans 100 % des cancers invasifs ; mais surtout sa proportion parmi les cellules du cancer invasif serait plus élevée : il n'y aurait que 4 % de cancers invasifs ayant moins de 25 % de "cellules malignes indifférenciées" alors qu'il y aurait 57 % de cancers in situ dans cette catégorie.

La cellule "maligne différenciée de type 3 est caractérisée par sa forme ovale ou ronde, avec un grand diamètre nucléaire ; elle serait présente dans 100 % des cancers ; surtout sa proportion serait plus élevée dans les cancers in situ, dont 69 % comporteraient plus de 50 % de ces cellules, alors que seulement 14 % des cancers invasifs auraient plus de 50 %. La cellule "maligne différenciée de type fibreux" se trouverait dans 100 % des cancers in situ.

Cependant, le diagnostic différentiel des cancers in situ et invasifs, selon le degré de différenciation cellulaire, rencontre des difficultés si l'on tient compte de l'existence de formes de maturation variable à l'intérieur de chacune de ces entités.

Au cours de ce même symposium (148),dde 1961, De Brux et Dupré-Froment disent que cytologiquement la différenciation du cancer in situ avec le cancer invasif se présente dans deux circonstances différentes :

...

1° La différenciation avec un cancer invasif "immature" est facile : dans ce cas les cellules sont d'aspect parabasal, avec un cytoplasme basophile ; le noyau est polymorphe avec soit une chromatine dense en grains grossiers, soit une chromatine homogène effacée.

2° La différenciation avec un cancer épidermoïde différenciée est plus difficile (quoique moins problématique que la différenciation avec une dysplasie irrégulière) : dans ce cas il existe des cellules provenant des trois couches : superficielle, intermédiaire et basale ; et les cellules immatures sont de type parabasal.

De même, au cours de ce symposium sur les lésions cervicales, Campos (104) déclare que la cytologie permet la découverte de 91 % des cancers in situ, sans préciser si l'aspect cytologique est spécifique.

Jenny (306) affirme, à ce même symposium, qu'il existe un frottis évocateur du cancer in situ et que l'on peut souvent prévoir le type ("grade") histologique de la lésion.

Il s'appuie sur une étude cytologique de cancers in situ, portant sur une période de 5 ans, au cours de laquelle il a groupé les aspects cytologiques atypiques retrouvés en 8 catégories :

1° Les noyaux nus ;

2° Les cellules basales ;

3° Les cellules parabasales ;

4° Les cellules intermédiaires ;

5° Les cellules superficielles ;

6° Les fiber cells" (en fuseau) ;

7° Les cellules en têtard (tadpole cells) ;

8° Les petites cellules éosinophiles de "type trois" (ou cellules différenciées de type trois).

Selon la distribution des cellules retrouvées dans des cancers in situ indifférenciés d'une part, et des cancers in situ différenciés d'autre part, il construit deux "cytograms".

...

Dans le cancer in situ "indifférencié", le pic cellulaire est déplacé vers les cellules basales immatures : il est en fait parabasal. De plus, on note l'abondance des cellules intermédiaires et des noyaux nus et l'absence de formes différenciées.

Dans le cancer in situ "différencié" l'aspect est tout à fait différent, si l'on tient compte de la distribution quantitative des cellules atypiques. Le pic est moins marqué, et situé au niveau des cellules de type superficiel. Les noyaux nus sont rares, alors que les petites cellules éosinophiles à noyau pycnotique, qui témoigneraient d'une maturation accélérée, sont abondantes. D'autre part, il existe des cellules dyskaryotiques et des cellules normales dans les frottis des cancers in situ et leur différenciation est plus grande que celle des cellules atypiques.

Ces résultats seraient en corrélation avec ceux de Limburg (265), qui trouve que 67 % des cancers in situ sont indifférenciés et 33 % sont différenciés.

Hopman déclare, au symposium (283) ur les lésions cervicales, qu'il n'y a pas de limites cytologiques nettes entre cancer in situ et cancer invasif, mais que le premier se traduit le plus souvent par un frottis classe IV et le deuxième par un frottis stade V, avec "fiber cells" et cellules en têtard et en fuseau. D'autre part, il dit que la classe III correspond dans 14 % des cas à un cancer.

A la table ronde de Broca, en 1961, Nuovo semble confirmer la valeur du frottis classe IV dans le diagnostic du cancer in situ. En effet, son "étude statistique comparée des résultats de frottis et de biopsies" de 160 épithéliomas intra-épithéliaux établit que ceux-ci se traduisent par des frottis classe II, III et surtout IV ;

Ainsi que Bourg l'avait fait, Nuovo reconnait le problème du frottis classe III, puisque, parmi 23 cas posant un problème diagnostic à l'examen histologique (entre cancer in situ ou dysplasie suspecte), 43 % correspondaient à un frottis classe III.

...

Ainsi Nuovo conclut : "Il semble que les frontières entre les dysplasies suspectes et l'épithélioma intra-épithélial sont aussi difficiles à déterminer que les limites entre classe III très suspecte et classe IV". En dehors de ces cas "la concordance des résultats anatomopathologiques et cytologiques nous semble assez évidente".

Selon Kaminetzky, en 1961, (325) les dysplasies "avancées" (lésions histologiques intéressant 2/3 de l'épaisseur épithéliale) aussi bien que les cancers in situ peuvent être traduits par un frottis classe II ou classe III ou encore, avec une fréquence moindre, classe IV.

En 1962, le premier congrès International de cytologie exfoliatrice (769 b) désigne un comité pour bien établir les définitions histologiques du cancer invasif, du cancer in situ et des dysplasies. Cependant, les définitions anatomo-pathologiques peu précises de ces deux dernières lésions soulève le problème des difficultés pour l'établissement d'une correspondance avec l'aspect cytologique du frottis.

Selon Graham et Sotto, en 1962, (79), le frottis permet de faire le diagnostic de 86 % des cancers in situ. Mais il est difficile par la cytologie seule de le différencier des lésions frontières, que seule l'histologie peut éliminer.

Selon Sicard et Marsan (658), en 1962, l'on peut établir une certaine correspondance entre les aspects cytologiques de dyskaryoses et les lésions histologiques, qui seraient assez souvent des cancers in situ.(surtout la dyskaryose parabasale).

En effet, la biopsie devant un aspect de dyskaryose superficielle révèle soit :

1° Une image histologique entièrement bénigne et le restant pendant de longues années (infections cervico-vaginales parasitaires : surtout à trichomonas) ;

...

2° Un carcinome intra-épithélial dans un pourcentage élevé mais indéterminé de cas ;

3° Un cancer invasif : dans ces cas, le frottis montre un mélange de cellules dyskaryotiques et d'éléments nettement néoplasiques.

Devant un aspect de dyskaryose superficielle et intermédiaire, on retrouve souvent à la biopsie des images de dysplasies et plus rarement de cancer.

"Les dyskaryoses parabasales, par contre, signent généralement l'existence d'un épithélioma intra-épithélial ou moins fréquemment d'un début d'invasion. Cependant, les aspects cytologiques sont insuffisants pour en faire un diagnostic formel".

D'autre part Sicard et Marsan déclarent :
"La cytologie de l'épithélioma intra-épithélial n'est généralement pas caractéristique. Devant un frottis positif, on peut penser à la possibilité d'une lésion non invasive devant :

- la présence d'anomalies nucléaires portant sur des cellules de toutes les couches de la muqueuse ;
- la présence de très nombreuses mitoses anormales ;
- la pauvreté des phénomènes inflammatoires ;
- et peut-être l'absence de nécrose".

Mais ce sont là seulement des arguments de présomption..".

Selon Nelson en 1962 (518) un cancer in situ peut se traduire par un frottis classe III ou de frottis classe IV et V qui peuvent aussi bien être le rémoin d'un cancer invasif.

Selon Reagan (575), en 1962, une prédominance de cellules métaplasiques de réserve caractériserait le "développement" d'un cancer in situ. Cependant il s'agit ici d'une conception évolutive de la lésion.

En 1962 et 1963, Okagaki a publié des travaux originaux sur le comptage différentiel des cellules anormales selon leur correspondance aux différentes couches épithéliales (533 & 535).

...

En établissant le pourcentage de cellules anormales, dyskaryotiques et malignes, d'origine basale, Okagaki a établi les diagnostics suivants : - cancer in situ : pourcentage de cellules anormales d'origine basale , 30 % ;

- dysplasie au maximum : pourcentage de cellules anormales d'origine basale 29 %.

Dans le premier cas il juge la biopsie indispensable.

Dans le deuxième cas il estime que l'on peut surveiller l'évolution la cytologie.

Selon une estimation sur 153 dysplasies et cancer in situ il y aurait 97,5 % de résultats corrects par comptage différentiel des cellules anormales.

En 1963 et 1964, plusieurs auteurs affirment l'importance du frottis classe III, qui peut traduire l'existence d'un cancer.

En 1963, Ashe déclare que le frottis classe III correspond dans 56 % des cas à un cancer (28), alors que nous avons vu qu'en 1961, Hopman déclare qu'il n'y a cette correspondance que dans 14 % des cas. Mais les deux auteurs sont d'accord pour dire que les frottis classe IV correspondent dans 100 % des cas à un cancer (et bien sûr il en est de même pour la classe V).

Cependant ces auteurs ne soulèvent pas le problème d'un aspect cytologique évocateur du cancer in situ.

En 1964, l'éditeur d'Acta Cytologica, Wied (770), tente d'établir la correspondance entre le frottis classe III de Papanicolaou et la lésion histologique.

De même, Williamson (785), en 1964), déclare que les cellules dyskaryotiques, selon la définition donnée par Papanicolaou en 1949, sont classées le plus souvent dans les frottis classe III. Quant au pourcentage de frottis classe III qui correspondent à un cancer, Williamson trouve un chiffre intermédiaire à ceux d'Ashe et Hopman : 27 %.

...

En 1964, Schiller-Volkova arrive à une conclusion différente de celle d'Okagaki et de Reagan après une étude comparative cytohistologique chez 95 femmes ayant soit des cancers in situ soit des cancers invasifs à leur début. Pour les deux lésions il retrouve l'existence de cellules atypiques avec une dyskaryose, signant une dégénérescence maligne. Mais il ne retrouve pas de signes différentiels entre les aspects cytologiques des cancers in situ et des cancers invasifs.

En 1964, Nelson reprend ses conceptions de 1962, concernant les lésions correspondant aux différentes classes du frottis pour en tirer une conduite de surveillance (517).

En 1965, Kovacic (391) souligne l'importance du frottis classe III dans le dépistage des états néoplasiques et "précancéreux".

En 1965, Scott et Reagan, lequel, nous l'avons vu lors de la classification cytologique, dit l'importance de la prévision histopathologique, publient un travail portant sur 147 cancers in situ (634). Au cours de cette étude, la cytologie leur a permis de "prévoir" 125 cancers in situ ou cancers plus avancés ; 14 dysplasies et 6 atypies cellulaires.

Selon Pahl, en 1965, (542) les frottis classe III, IV et V peuvent traduire ce qu'il nomme la "prolifération cellulaire basale". Il regroupe, en fait sous ce terme l'hyperplasie des cellules basales, le cancer in situ et le cancer invasif.

En 1965, Meyer (471) tente de définir les critères cytologiques du cancer préinvasif en étudiant les cellules à la périphérie de cancers invasifs du col utérin.

En 1966, Johannisson (307) affirme, d'après une étude qu'il a effectuée, concernant 103 dysplasies, cancers in situ et cancers invasifs, qu'il y a une bonne corrélation entre l'aspect cytologique et la lésion retrouvée. ...

En effet il trouve que le frottis permet de prévoir le diagnostic exact dans 2/3 des dysplasies et des cancers in situ, c'est-à-dire dans une proportion moindre que celle préconisée par Okagaki. Les diagnostics négatifs des dysplasies seraient dus à ce que les cellules desquamant en surface ne donnent pas l'image de toute l'épaisseur épithéliale. Les diagnostics "négatifs" des cancers in situ seraient liés à la desquamation de zones adjacentes étendues où peut siéger une dysplasie.

En 1966, plusieurs auteurs tentent d'établir la correspondance entre l'aspect de dyskaryose et l'existence d'un cancer in situ.

Zinser (798) distingue d'un côté la dyskaryose parabasale qui correspondrait au cancer in situ, et de l'autre les dyskaryoses superficielles et intermédiaires qui correspondraient à des dysplasies. Il s'agit de l'avis exprimé par Bourg en 1952.

Crapanzo (123) s'intéresse aux dyskaryoses superficielles et intermédiaires et trouve, sur 30 femmes présentant de telles cellules dans leur frottis, 3 cancers in situ et 14 dysplasies.

Wagner (746) trouve que la définition de la cellule dyskaryotique de Papanicolaou est intéressante pour différencier dysplasie et cancer in situ. En effet cet auteur, dans une étude portant sur 330 cancers in situ, retrouve 67 % de cellules dyskaryotiques basales, dont le noyau est agrandi, hyperchrome avec des signes de dégénérescence nucléaire. Une lésion se traduisant par des cellules dont les noyaux ne sont pas hyperchromes, (cellules pseudodyskaryotiques) serait moins évolutive.

Kern (347) dit qu'un frottis comprenant les cellules à noyau dyskaryotique (agrandi, forme arrondie modifiée, hyperchromatique) indique l'existence d'un "épithélium atypique". Mais en l'absence d'hyperchromatisme nucléaire il s'agirait d'une lésion dysplasique.

Cependant, Hillemann (269), qui tente une étude comparativ histologique des aspects cytologiques dyskaryotiques, aboutit à la conclusion d'une complexité des corrélations.

...

Les travaux de Donat concernant les corrélations cytologiques et histologiques dans les dysplasies et les cancers in situ, ont un point de départ différent de ceux de la plupart des auteurs (163). En effet, Donat établit une sorte de parallèle entre les cellules dyskaryotiques, dont les anomalies portant sur le noyau ne permettent cependant pas de dire qu'il s'agit de cellules néoplasiques, et les dysplasies. Pour Donat, la présence de cellules dyskaryotiques dans un frottis d'une personne qui présente un cancer in situ traduit la coexistence de deux lésions. Il se base sur l'étude cytologique de 61 cancers in situ, chez lesquels il trouve 5 types de frottis :

1° Cellules malignes et cellules dyskaryotiques de degré 3,"sévère" : 15 cas ;

2° Cellules malignes et cellules dyskaryotiques de degré 2 ou 3, "modéré" ou"sévère" : 29 cas ;

3° Cellules malignes et cellules dyskaryotiques de trois degrés, "sévère", modéré ou mineur" : 14 cas ;

4° Cellules malignes et cellules dyskaryotiques de degré 2 ou 1, modéré ou mineur : 1 cas ;

5° Cellules dyskaryotiques uniquement : 2 cas.

Nicolai (524) tente d'établir une différenciation cytologique entre cancer in situ et cancer invasif en se basant sur l'existence de cellules dyskaryotiques superficielles dans plus de 50 % des cas de cancers in situ, alors qu'on ne les retrouverait que dans 8 % des cancers invasifs.

En 1967, en URSS, Kaplan (330), ainsi que Reagan aux USA en 1953 et 1956, tente de chiffrer les caractéristiques des cellules anormales que l'on retrouve dans les dysplasies, les cancers invasifs. Comme on peut le constater sur le tableau établi selon les travaux de ces deux auteurs, les caractères retenus sont les mêmes, mais les chiffres sont différents.

En 1967, Timonen (710), tente aussi de chiffrer des caractéristiques telles que le rapport nucléo-cytoplasmique et les

...

pourcentages de cellules présentant certaines anomalies nucléaires. En attribuant des coefficients de 0 à 3 pour chacun de ces caractères et en faisant un total pour un frottis donné, il dit qu'il est possible de distinguer dysplasies et lésions malignes mais non pas cancer in situ et cancer invasif.

D'autre part Timonen détermine le degré de malignité selon le pourcentage de cellules "indifférenciées", en classant les cellules selon 6 classes.

En 1967, Kaufman (335) dit que l'on peut établir une corrélation assez précise cyto-histologique, sauf dans le cas des dysplasies sévères et des cancers in situ dont les frontières anatomo-pathologiques ne sont pas nettes.

En 1967, Grubb (244) exprime un avis semblable en disant qu'une dysplasie sévère peut être considérée comme l'équivalent d'un cancer in situ "différencié".

Cependant en 1967, deux auteurs, expriment un avis contraire, en reprenant les conceptions de Kleburg et Skapler.

En effet, Tsakiris-Coutifaris (718) dit qu'il existe une cytologie spécifique du cancer in situ, après examen de 43 676 frottis parmi lesquels il trouve 47 cancers in situ.

De même, Monsus, après une étude portant sur 2 450 frottis (483), dit qu'il existe un "frottis d'alerte d'apparition extrêmement précoce et peut-être pathognomonique de l'épithélioma in situ".

Les caractères suivants doivent être réunis sur le même frottis pour qu'il y ait détermination correcte :

1° "Présence de cellules rondes de petite taille à noyau légèrement hyperchrome, à chromatine régulièrement répartie, mais déjà épaissie. Le cytoplasme présente une coloration éosinophile anormale de teinte rouge-brique. Cet asynchronisme de croissance nucléo-cytoplasmique semble évoquer une difficulté à réaliser sa mitose..".

...

2° "Ces cellules atypiques doivent être groupées en des points bien localisés du frottis" (différenciation avec les affections à trochomonas).

Cependant l'on aborde en fait ici la question des cellules dyskaryotiques.

En 1968, Hall (253) dit que la plupart des dysplasies se traduisent par un frottis classe III. Si certaines dysplasies se traduisent par un frottis classe IV il s'agit souvent de lésions sévères en bordure d'un cancer in situ.

Kern, en 1968 (348), rappelle que les cancers in situ et invasifs se traduisent surtout par les frottis classe IV et V mais parfois par un frottis classe III.

Rappelons qu'en 1968, Hulka (291) établit une classification cytologique selon 3 classes, dont la 3e classe "suspecte de cancer" comprend les cellules dyskaryotiques d'origine parabasale.

De même, nous avons vu que Reamer (578) souhaite un diagnostic cytologique avec "prédiction histopathologique", tout en admettant qu'il peut y avoir jusqu'à 50 % d'erreurs pour le cancer in situ qu'il est souvent difficile de distinguer des dysplasies.

En 1968, De Brux (144) fait remarquer que le diagnostic du cancer in situ se pose histologiquement de façon différente selon le type de modification de l'épithélium que l'on observe. Dans tous les cas la cytologie permet de mieux cerner la nature de la lésion :

1° Un carcinome in situ différencié et mature peut être difficile à distinguer d'une dysplasie régulière. Cependant la cytologie exfoliatrice montre des cellules dyskaryotiques de type superficiel et intermédiaire s'il s'agit d'une dysplasie ;

...

une dyskaryose, mais avec présence de cellules basales dans tout le frottis dans le cancer in situ, caractérisées par un cytoplasme basophile ou éosinophile et un noyau rétracté, de type carcinomateux, volumineux, entouré d'une membrane épaissie et contenant des nucléoles de volume augmenté.

2° Un carcinome in situ indifférencié, lié à une multiplication anormale des cellules de réserve peut être difficile à distinguer d'une hyperplasie des cellules de réserve telle qu'on peut en observer au cours de la grossesse. Ici, aussi, la cytologie offre les meilleurs critères de diagnostic différentiel, que l'on peut résumer selon un tableau :

Cancer in situ indifférencié	Hyperplasie des cellules de réserve
.Cellules basales isolées ou en placards	.Syncitiums regroupant des cellules indifférenciées
.Noyaux agrandis, comportant une chromatine en amas avec inversion du rapport nucléo-cytoplasmique	.Noyaux agrandis comportant une chromatine régulière réticulée sans inversion du rapport nucléo-cytoplasmique
.Membrane nucléaire épaissie	.Membrane nucléaire fine
.Cellules orangeophiles avec un noyau agrandi et opaque	.L'existence de cellules basales en placards comportant des noyaux dyskaryotiques signe l'évolution vers la dysplasie
.Absence de différenciation et de maturation, mais présence de cellules nécrobiotiques en fuseau	

3° Un carcinome in situ différencié de maturation incomplète peut être difficile à distinguer d'une dysplasie irrégulière. La cytologie exfoliatrice montre des éléments dyskaryotiques uniquement dans la dysplasie ; cependant que dans le carcinome in situ l'on doit chercher parmi les cellules dyskaryotiques des cellules carcinomateuses de type basal ou des cellules intermédiaires qui peuvent être présentes en nombre réduit.

...

Selon Svindler, en 1969, (692), l'examen cytologique au microscope "luminescent" permet de prévoir la lésion histologique dans 99,4 % des cas.

Scott, en 1969, (635), trouve dans une étude portant sur 141 dysplasies, qu'elles se traduisent dans 131 des cas par des frottis classe I et II et dans 10 cas seulement par des frottis classe III.

En 1970, Dupré-Froment et De Brux (168) disent que "des frottis étagés permettent dans plus de 90 % des cas d'affirmer le caractère intra-épithélial du cancer cervical".

Selon ces auteurs, ce cancer comporte "à côté de caractères variables liés au degré de croissance et de maturation des cellules un certain nombre de caractères permanents et quasi pathognomoniques" :

1° En "l'absence de nécrose, d'hémorragie et de suppuration...un aspect propre de l'étalement, un caractère florissant des cellules carcinomateuses, sans monstruosité ni noyaux nus nécrotiques".

2° "La cellule cancéreuse de type intra-épithélial, ..est une cellule ronde de la taille d'une basale interne ou externe au noyau volumineux avec un rapport nucléo-plasmatique inversé". "Les éléments groupés en traînées présentent des noyaux réguliers ou encochés avec de fines incisures, et souvent des noyaux doubles. La chromatine est dense, grenue, cerclée par une membrane épaissie, avec des nucléoles dilatés".

"Les cellules de surface souvent nécrobiosées ont un cytoplasme orangeophile et un noyau compact, opacifié, à contours anguleux ou festonnés".

"La traînée de cellules rondes basophiles parsemée de rares cellules orangeophiles de nécrobiose représente assez bien le groupe pathognomonique du carcinome intra-épithélial".

"Cependant d'autres images apparaissent, liées au degré de maturation.." : ...

1° "Formes très indifférenciées desquamant en larges placards d'aspect syncitial semés de gros noyaux denses en général réguliers mais de taille inégale" ;

2° "Formes différenciées et matures avec, à côté d'un petit nombre de cellules basales caractéristiques, de larges placards de cellules éosinophiles dyskaryotiques intermédiaires et superficielles associées ou non à des lambeaux de kératine. Dans un très grand nombre de cas, la prolifération est différenciée et plus ou moins mature sur l'exocol où prédomine la dyskaryose, peu ou indifférenciée dans l'endocol".

Le problème du diagnostic de ces cancers in situ serait avec les dysplasies dont les aspects morphologiques sont très voisins, d'où l'intérêt de l'étude couplée cytohistologique. Cependant, selon Dupré-Froment et De Brux :

1° "L'hyperplasie des cellules de réserve (métaplasie active indifférenciée immature) se distingue du carcinome indifférencié par la finesse de structure des noyaux aux contours réguliers et de taille identique".

2° "Les dysplasies à cellules dyskaryotiques d'architecture plus ou moins irrégulière comportent, comme le cancer intra-épithélial, des cellules basales à noyaux réguliers et des cellules dyskaryotiques à noyaux encochés dont la proportion réciproque dépend dans les deux lésions du degré de maturation. L'élément primordial du diagnostic différentiel est représenté par la qualité nucléaire des cellules basales finement structurée dans la bénignité avec un rapport nucléo-plasmatique normal, un petit nucléole et une membrane à peine soulignée. Les cellules dyskaryotiques de type dysplasique montrent des encoches grossières allant de pair avec un effacement de la chromatine, alors que dans le carcinome, les fines incisures coexistent avec une chromatine intacte et florissante, à gros grains".

Nous avons vu qu'en 1971, De Brux (168) consacre une étude au carcinome intra-épithélial, dans laquelle il insiste sur

...

l'existence de trois formes anatomo-pathologiques de ce cancer dont la cytologie est souvent plus explicite que la coupe histologique :

1° "Le carcinome intra-épithélial indifférencié" comportant au frottis :

— "La cellule type du carcinome intra qui montre un noyau boursouflé avec une membrane nucléaire dense, un ou plusieurs nucléoles, mais la chromatine, bien répartie avec quelques mottes est néanmoins épaisse. Le cytoplasme est très cyanophile".

— "Les éléments dyskaryotiques, assez nombreux, présentent un noyau bigarré, opacifié avec des angles aigus, ou ficelé avec des replis. Autour existe le plus souvent un halo qui est l'expression de la brutale rétraction. Le cytoplasme est soit cyanophile, soit orangeophile".

2° "Le carcinome différencié"

A côté des cellules dyskaryotiques il y a des cellules de type basal externe dont le nombre varie en sens inverse de la maturation cellulaire.

3° Les carcinomes intra-épithéliaux de type mixte (les plus fréquents).

Ici la différenciation décroît de l'exocol vers l'endocol. "Le frottis ramènera des cellules carcinomateuses de type peu différencié et le diagnostic cytologique devra alors prendre le pas sur la biopsie".

On voit ainsi que la corrélation entre les résultats cytologiques et histologiques est un problème encore difficile à résoudre dans le cas du cancer in situ, et qu'en fait il faut souvent faire appel à ces deux examens dont les renseignements peuvent être complémentaires.

...

IV - EPIDEMIOLOGIE DU CANCER INVASIF DU COL UTERIN ET DES LESIONS "PREINVASIVES" -

CONCEPTION EVOLUTIVE DES LESIONS "PREINVASIVES" DU COL.

A - Techniques permettant de suivre l'évolution "spontanée" des lésions "préinvasives" du col utérin.

Les auteurs qui parlent d'évolution "spontanée" ou "d'histoire naturelle" de certaines lésions du col utérin ont suivi de telles lésions pendant un certain temps sans recourir à des moyens thérapeutiques. Cependant, pour ce faire, il leur a fallu utiliser des techniques d'observation qui ne sont pas toujours sans agir sur ladite "histoire naturelle" de ces atteintes comme nous le verrons. Nous pouvons considérer ces techniques que sont la biopsie, la cytologie et les examens colposcopiques, selon les auteurs qui les ont utilisées pour ces observations évolutives :

1° Lésions du col suivies par biopsie : travaux de Petersen.

Petersen, au Centre du Radium de Copenhague, suit pendant un certain temps de très près 127 femmes atteintes d'épithélioma intra-épithélial (sans traitement). Ces observations donnent lieu à trois publications : en 1955 (553), en 1959 (551) et en 1961 (555). Le diagnostic initial de cancer in situ était établi par des biopsies multiples du col effectuées à la pince emporte-pièce, complétées par un curetage de la cavité cervicale. Ce contrôle permettant d'éliminer tout signe d'invasion, les patientes sortaient pour être suivies par des contrôles biopsiques tous les un à trois mois la première année, et de façon plus espacée les années suivantes. Les périodes d'observation de chaque femme varient ainsi entre une année et quinze années.

McKay (463), en 1959, publie une étude concernant 129 dysplasies du col utérin suivies entre 1945 et 1954 au Free Hospital for Women, par des biopsies répétées.

Cependant, en 1960 (694), Takeuchi et McKay, dans une étude concernant la surface occupée par la lésion du col utérin, trouvent :
— pour le cancer in situ : en moyenne 0,8 cm2 ; et dans les lésions peu étendues : 16 mm2 ;
— pour les dysplasies : en moyenne 0,7 cm2 ; et dans les lésions peu étendues : 8 mm2.

Ils en concluent à la possibilité de régressions pouvant être provoquées par la biopsie à la pince emporte-pièces qui enlève en moyenne 40 mm2 de tissu.

...

Au symposium sur les lésions cervicales en 1961, Koss, Anderson et Limburg (91) insistent sur les régressions complètes de cancers in situ liées à la biopsie. Meisels, et Nuovo font part du même avis lors de ce symposium.

En 1963, Koss (385) publie une étude concernant 49 cancers in situ du col utérin suivis, de façon similaire aux travaux de Petersen, durant trois années ou d'avantage, par des biopsies bien orientées selon les quatre quadrants. Il note 25 cas de régression du cancer in situ du fait, semble-t-il, des biopsies (ceci, sans parler des frottis transitoirement négatifs durant des périodes pouvant atteindre 2 ans).

En 1963, Nieburgs (526) classe histologiquement 55 lésions du col qu'il a observées sur 11 ans par frottis et biopsies.

En 1964, Stern (684) publie une étude concernant 130 cas de dysplasie dont l'évolution a été observée durant des périodes allant jusqu'à 9 ans (en moyenne 2 années), avec une périodicité de 11,6 mois en moyenne, par biopsies et frottis, de manière similaire à celle de McKay.

En 1964, Jordan (319) reprend la notion de régression du cancer in situ provoquée par la biopsie, en constatant comme Koss, de tels cas d'évolution (10 cas).

En 1965, Scott et Reagan (634) publient une étude concernant 223 cas de dysplasies suivies 1 à 2 ans par la cytologie et la biopsie à la pince.

Varga (732), en 1966, fait paraître une observation évolutive concernant 25 cas de dysplasie suivis, de même, par biopsies répétées à la pince.

En 1966, Richart affirme (589), ainsi que Jordan et Koss, après observation colposcopique et cytologique de 6 cancers in situ et de 11 dysplasies ayant subi une biopsie, qu'il peut y avoir perturbation de "l'histoire naturelle" de l'atteinte traduite :

- soit par une régression immédiate ;
- soit par une régression après un certain délai ;
- soit enfin, par une modification de la topographie initiale de la lésion.

De façon semblable, Kramer, en 1967 (394), note que la biopsie perturbe "l'histoire naturelle" des dysplasies : il constate en effet 50 régressions après biopsie sur un ensemble de 80 cas de dysplasies (cependant parmi celles-ci certaines avaient été observées chez des femmes enceintes).

...

En 1968, Johnson (309), publie une étude concernant un certain nombre de femmes ayant présenté un frottis anormal, témoignant en particulier d'une dysplasie, et suivies par des biopsies et frottis répétés sur des périodes atteignant 9 années.

De même, en 1968, Hall (253) a suivi 206 dysplasies sur des périodes allant de 1 à 14 ans, par un examen clinique avec frottis tous les 3 à 6 mois et une biopsie lors de toute suspicion de transformation.

2° Lésions du col suivies par cytologie et par les investigations colposcopiques : travaux d'Okagaki

Nous avons vu qu'une dysplasie ou un cancer in situ peuvent être suivis par biopsie, mais que celle-ci n'est pas sans altérer "l'histoire naturelle" de ces lésions.

C'est ainsi que plusieurs auteurs ont tenté de les suivre sur une certaine période selon des techniques ne modifiant pas leur évolution spontanée.

Selon les travaux de Reagan, en 1953) (570) et en 1956 (571), l'étude analytique de l'aspect morphologique des cellules anormales permettrait un diagnostic cytologique différentiel entre dysplasie et cancer du col.

D'autre part, dans leur traité de colposcopie, Bret et Coupez (90) distinguent les cicatrices atypqiues d'aspect stable et les atypies colposcopiques suspectes. Même pour les premières lésions ils pensent que "le potentiel évolutif de ces atypies peut à tout moment être réveillé, entraînant la régression puis la disparition de la lésion mais surtout son aggravation histologique". Cette constatation est à l'origine de leur attitude favorable à la biopsie plutôt qu'à la surveillance colposcopique.

En 1960, McKay (438) dit qu'il est possible de suivre des dysplasies par la seule cytologie.

Graham (148), lors du symposium sur le cancer in situ en 1961, affirme que grâce au comptage différentiel des cellules on peut distinguer dans 80 % des cas, cancer in situ et cancer invasif. Cependant une technique de diagnostic comportant une erreur de 20 % ne peut être admise.

De Brux, (148), au cours de ce même symposium, distingue deux circonstances différentes du diagnostic différentiel du cancer in situ : - par rapport à un cancer invasif "immature" ;

- par rapport à un cancer épidermoïde différencié : l'examen cytologique permettant parfois, le mieux, de reconnaître la nature de la lésion.

Lors du symposium, Nuovo (91), rappelle cependant le caractère incertain du diagnostic cytologique et la nécessité de recourir à l'examen histologique ayant en mémoire la notion qu'une cytologie classe III peut aussi bien traduire une dysplasie qu'un cancer in sit Le nombre de cas de cancers in situ suivis par la cytologie seule est réduit, selon Nuovo qui fait état d'un seul cas ainsi surveillé.

...

En 1962, Okagaki (534) dit l'intérêt de suivre les dysplasies sans biopsie, à l'aide du colpomicroscope. Il est nécessaire cependant de compléter l'examen par la cytologie du fait de l'impossibilité de visualiser l'endocol.

Surtout, en 1963, Okagaki (533) publie les premiers résultats d'une étude prospective de l'évolution de dysplasies (45 femmes présentant un frottis classe III) qu'il a suivies durant une période de deux ans par la cytologie et la colpomicroscopie, sans biopsie. L'auteur se base sur le pourcentage des cellules anormales d'origine basale, et ne pratique une biopsie que si celui-ci est supérieur ou égal à 30 %, jugeant dès lors qu'il s'agit d'un cancer in situ. Selon lui, sa technique donnerait 97,5 % de résultats corrects.

De plus (535) s'il existe des erreurs diagnostiques, elles se font surtout en excès, l'erreur étant de prendre des cellules parabasales pour des cellules basales, et la surveillance permet de ne pas passer à côté d'un cancer.

Selon Okagaki, la biopsie et la thérapeutique ne seraient pas d'indication urgente et l'on pourrait suivre "l'histoire naturelle" de la lésion par la seule cytologie durant une certaine période.

En 1965, Richart (588), affirme l'intérêt de la colpomicroscopie pour suivre le cancer in situ en évitant de modifier "l'histoire naturelle" de la lésion.

En 1966, Simms (662), publie une observation de l'évolution cytologique de 28 érosions du col pour lesquelles le frottis était tout d'abord normal avant de devenir atypique.

Selon Timonen, en 1967 (710), la cytologie seule permettrait de différencier dysplasie et cancer, lorsqu'on tient compte du pourcentage de distribution cellulaire, mais ne permettrait pas de trancher entre cancer in situ et cancer invasif.

En 1967, Mali (445), publie une étude concernant 100 dysplasies en dehors de la grossesse, suivies sur une période de 3 ans, par des frottis répétés tous les 1 à 3 mois.

Quant à Fox, il a suivi, entre 1955 à 1966, deux groupes de malades par le frottis sans biopsie (du moins durant une certaine période) :

- le groupe A de 278 femmes présentant au premier examen une dysplasie modérée ;
- le groupe B de 133 femmes présentant un frottis initial témoignant soit d'une dysplasie irrégulière soit d'un cancer in situ (l'auteur considérant qu'il est difficile de distinguer ces deux lésions).

En 1968, Wagner (747) affirme la valeur de la cytologie pour suivre l'évolution spontanée tant des dysplasies que du cancer in situ, et en particulier la progression d'une dysplasie vers un cancer in situ laquelle se traduit par une augmentation des cellules dyskaryotiques d'origine basale.

En 1968, Hulka (291) a suivi plusieurs milliers de femmes présentant un frottis atypique par la cytologie seule sans biopsie sur une période de 18 mois.

...

Coppleson, en 1968 (120), dit la valeur des examens colposcopiques pour suivre "l'histoire naturelle" des métaplasies malpighiennes.

Schreiber, en 1963 (646), démontre l'intérêt de surveiller une lésion du col utérin par colposcopie et colpophotographie.

De même, Bauer en 1968 (53), dit que la colpophotographie permet d'observer l'évolution d'atypies épithéliales cervicales, toute transformation pouvant être comparée aux images antérieures.

...

Commentaires et abréviations se rapportant au tableau concernant les campagnes de dépistage :

Les résultats des campagnes sont donnés :

- soit en nombre de chaque type de lésion trouvée ;
- soit en taux d'incidence et de Prévalence (les taux d'incidence et de prévalence se rapportant à mille individus : °/oo) ;
- soit en taux de nature mal précisée (souvent intermédiaire entre une incidence et une prévalence).

I = Incidence

P = Prévalence

Kinv = Cancer Invasif (sous entendu du col de l'utérus)

KIS = Cancer In Situ

Dys = Dysplasie

\+ = positif

\- = négatif

Insatis = Insatisfaisant

Techn = technique

Frottis = Implique frottis pratiqué par le médecin le plus souvent à l'aide d'une spatule d'Ayre

Irrig = Implique autoprélèvement par irrigation

Gynéco = gynécologie

Labo = laboratoire

...

B - Epidémiologie

Campagnes de dépistage du cancer du col utérin et des lésions frontières et taux de morbidité fournis par les registres
(sans considération des taux de mortalité)

PUBLICATION REFERENCE ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-1a 1949		U.S.A.			générale 2 594		P KIS 2,7 °/oo P KInv 24,7 °/oo
D-1b 1952		U.S.A.	10 régions urbaines	registre de morbidité dépistage	générale		KInv 0,44 °/oo
D-1c 1952	1948-1950	U.S.A.	New York	dépistage KIS	Strang Clinic 9 500 frottis		P KIS 2,4 °/oo
D-1d 1954	1954	U.S.A.		dépistage	générale 5 278		P KIS 9,1 °/oo P KInv 7,7 °/oo
D-2 1955	1935 à 1951	U.S.A.	Etat Connecticut	campagne population générale	générale	frottis	I KIS 2,5 °/oo
D-3 1955	5 années	U.S.A.	Communauté	dépistage	générale	frottis	
D-4a 1956	1952 à 1955	U.S.A.	Shelby County Tennessee	dépistage	générale 1er 108 000 2ème 33 000	frottis	P KIS 3,6 °/oo P KInv 3,1 °/oo I KInv 0,2 °/oo I KIS 2,2 °/oo
D-4b 1958		U.S.A.	Memphis-Shelby County	dépistage	générale		
D-4c 1959	1950-1955	U.S.A.		dépistage	gynécologie 33 750		P KIS 7,7 °/oo P KInv 2,3 °/oo I KIS 1,4 °/oo

POPULATION REFERENCE ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-4d 1960	1952-1957	U.S.A.	Memphis-Shelby	dépistage	générale 151 000		573 KIS, 658 KInv P KIS 2,7 °/oo P KInv 1,1 °/oo
D-5 1956	1950	U.S.A.	Etat Iowa	registre dépistage	générale		I KInv 0,37 °/oo
D-9 1956	1955	U.S.A.	Etat New York	registre	générale 4 068 000		
D-6 1957		U.S.A.	Baton Rouge Louisiana	dépistage	générale		
D-7 1957 (516)	1951 à 1955	U.S.A.	Floyd Conunt (Ga)	campagne dépistage	générale 4 482		
D-8 1957	1950	SUEDE	pays	registres	générale		I Kinv 0,17 °/oo
D-9 1956 + D-9b 1958	1956 1958	U.S.A.	Etat New York	régistre	générale		I Kinv 0,26 °/oo
D-10 1959 (463)	1945-1954	U.S.A.	Brookline Mass	dépistage	20 029 Free Hospital	frottis	
D-11 1959		U.S.A.	Ville de New York	registre	générale 1er 33 746 2ème 9 837		
D-12 1959		U.S.A.	San Diego (Californie)	dépistage	33 746 consultation gynécologique	frottis	77 KInv 259 KIS 45 Dys
D-13 1959	1953-1954	NORVEGE	pays	registres	générale		I KInv 0,20 °/oo

REFERENCE ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-14 1960	U.S.A.	San Diego Charlotte Floyd County Memphis		dépistage	générale	frottis	Prévalence Incidence
D-15 1960	1947 à 1960	U.S.A.	11 villes	dépistage	générale 608 200	frottis	I KIS 2,45 °/oo 1 490 KIS, 910 KInv
D-16 1960	1948 à 1959	U.S.A.	Rochester Minnesota	dépistage	Clinique Mayo 139 503	frottis	897 KIS, 90 KInv
D-17 1960	1947 à 1959	U.S.A.	North Carolina	dépistage	consultation gynéco obst	frottis	
D-18 1960 (558)	1951 à 1957	U.R.S.S.		dépistage	27 213	frottis	
D-19 1961	1957	Corona (Calif)		dépistage	601 : prison	frottis	1 KInv, 14 KIS
D-20 1961		U.S.A.	Miami (Floride)	dépistage	77 adolescentes clin gynéco obst	frottis	10 KIS
D-21 1961	1957 à 1960	U.S.A.	Ohio, (Colombus)	dépistage	50 % des femmes de la communauté 113 758	frottis et aspiration	255 KIS, 164 KInv
D-21b 1962	depuis 1960	U.S.A.			137 800	labo central	576 cancers
D-22 1961 D-22b 1962	1954 à 1960	AUTRICHE	Vienne	dépistage	générale 31 645	frottis et colposcopie	118 KIS, 52 KInv
D-23 1961 D-23b 1965	1961 1962	AFRIQUE DU SUD	Transvaal Brakpan	dépistage de masse	plus de 21 ans 1 092	frottis	
D-24 1962		U.R.S.S.	Léningrad	dépistage	cliniques : 5 000	frottis (7 labo)	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION (AUTEURS)	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-25 1962		GRANDE - BRETAGNE	Aberdeen	dépistage	clinique gynéco obst 30 000 par an	frottis	
			Glasgow				
			Dundee				
			Edimburgh				
			Dumfries &				
		PAYS de GALLES	Glamorganshire		100 000		
			Cardiff &				
			Warwickshire &		7 000 par an		
			Worcestershire &		3 000 par an		
			Derbyshire &		4 000 par an		
			Londre		16 000 par an	(7 labo cyto)	
D-26 1962 D-26b	depuis 1961	SUEDE		dépistage	générale	frottis 60 tech,13 labo	
D-27 1962 D-27b D-27ter	1959 1961	NORVEGE (Ostfolk)	FRederikstad Halden Moss, Sarpsborg	1er dépistage et 2e dépistage	entre 20 et 60 ans : 38 300	frottis 1er :	152 KIS, 43 KInv I : 0,3 °/oo KInv 1,2 °/oo KIS
D-28 1962		FRANCE	Paris	cyto de routine	hôpitaux	frottis	
D-28b 1962	période	FRANCE	revue bibliogr.				
(1950	antérieure	U.S.A.	Kaufmann		10 029 (popula-		P KIS 4,4 °/oo
(1950		U.S.A.	Nieburgs & Pund		10 000 tions		P KIS 7,5, P KInv10,6
(1951		U.S.A.	Cuyler		15 217 non sé-		P KInv 29,4,P KIS 6,2
(1952		U.S.A.	Carter		18 632 lection		P KInv 28,-,P KIS 6,7
(1953		U.S.A.	Reagan & Hicks		10 553 nées)		P KIS 3,9 °/oo
(1955		U.S.A.	Peightal		5 847		P KIS 12
(1961		FRANCE	Nuovo		39 759		P KIS 4
(1961			Kruger		83 767		P KIS 1,5
D-29 1962		DANEMARK	Copenhague	dépistage	1 000	irrigation	
D-29b		DANEMARK	Copenhague		3 500;30à45 ans	auto-pipette	plus de 1 % cancers
D-29ter		DANEMARK	Copenhague		800 plus 30 ans	Davis :	25 KInv, 9 KIS

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-30 1962	depuis 1948	TCHECOSLOVAQUIE	Prague	dépistage	8 000 femmes de plus de 30ans	15 labo, 1 labo central à Prague (cyto)	145 cancers
D-31 1962	1941 à 1960	U.S.A.	Etat de New York (sans la ville)	registre			
D-32 1962	1927 à 1959 depuis1952	U.S.A.	Ville de New York	dépistage	2 hôpitaux 329	frottis	
D-33a 1962	1956 à 1959	U.S.A.	Louisville & Jefferson	dépistage	générale 1er examen66 043 2e examen 26 913	frottis irrigation	I KInv 0,8, P KInv 2,8 I KIS 1,2°/oo,P KIS3,7
D-33b 1965 (435)	1953-1962		Louisville & Jefferson County	chez femmes n'ayant pas de cancer connu	413 274	irrigation et frottis un labo	1 089 KInv
D-33c 1962	1947-1961	U.S.A.			75 989 générale		P KIS 2,1 P KInv 3
D-33d 1964	1942-1948	U.S.A.			8 133 gyneco		Taux KIS 3,5 Taux KInv 4,58
D-34 1962 D-34b 1968	1956-1961 1961-1966	U.S.A.	Nouveau Mexique	dépistage	1 173 17 930 générale	laboratoires hôpitaux	7 suspects : 1 + 67 suspects : 33 +
(84) D-35a 1962	depuis 1949				146 833		828 KIS
D-35b 1962		CANADA	Colombie Britannique	dépistage à l'échelle de	femmes de 20 ans et plus	frottis spatule d'Ayre	
D-35c 1963	1949 à 1966			l'état			
D-35d 1963					193 942		I KIS 4,3 I KInv 0,4°/oo
D-35e 1964				de l'état	980 400	Lab central de	
D-35f 1962						cyto à Vancouver	
D-35g 1965	1949 à 1961				(générale)		
(182) D-35h 1968					66 003		3 284 KIS
D-35i 1969							192 KIS + Microinv

PUBLICATION REF	ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-35j	1962	1954-1961	CANADA	Montréal		14 657		P KIS 8,3 P KInv 11,1
(385)D-36	1963	avant 1961	U.S.A.	New York	dépist. asympt.	hôpitaux	frottis	
D-37	1963	1947 à 1962	U.S.A.	Boston	dépistage registre cyto	100 000 dont la 1/2 Lahey clinic	frottis	334 cancers
(28)D-37b	1963	1958-1962	U.S.A.	Caroline Nord	dépistage	7 831 générale	frottis 1 hôpital	
D-38 D-38b	1963	depuis 1958 1958-1965	GRANDE-BRETAGNE	Aberdeen	dépistage	générale 45 063,25-60 ans	frottis	81 KInv 223 KIS
D-38ter	1966				2 types de dépistage	356	frottis et cytopipette	3 KIS 1 Dys
D-39	1963	1955-1962	GRANDE-BRETAGNE	Glasgow Lanarkshire	dépistage	plus de 40 ans 3 366	frottis	31 KIS 44 KInv
D-40	1963	1958-1961	AUTRICHE	Vienne	dépistage	77 902	frottis 1 centre	342 KIS 390 KInv
(561)D-41	1963	depuis 1947	U.R.S.S.	OMSK	dépist. dispens.		frottis	P KIS 12,4 °/oo
(162)D-42	1963	1952-1961	U.R.S.S.		dépistage	6 001	frottis et col posc-colpophot et colpomicrosc	132 K
(538)D-43	1963	3 années	U.R.S.S.		dépistage 55 centres	générale 2 fois par an	55 centres	
(349)D-44	1963		CHINE		dépistage	générale 1 169 949	frottis	P K 11,8 °/oo
D-45	1963	1960-1962	U.S.A.			27 226		P KIS 2,6 P KInv 7,9
D-46	1964	1962	U.S.A.	Californie Alameda	dépistage	20 ans et plus 1 037	frottis	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-47 1964		U.S.A.	Détroit	dépistage	générale:29 302	frottis	P KIS 3,5 P KInv 1,6
D-48 1964		ALLEMAGNE	Cologne	dépistage	clin + de 30 ans	frottis	
(689)D-49a 1962	4 années	NOUVELLE-ZELANDE		dépistage	29 825 gynéco-Obst		I KIS 3 °/oo
D-49b 1964 (462)D-49c 1966	3 années	NOUVELLE-ZELANDE	région Thames	dépistage	2 817 818 générale 2 238	frottis	6 Dys 18 KIS 4 KInv 2 KIS 1 KInv 6 Dys 5 KIS 2 KInv
D 50c1964	1949-1963	AUSTRALIE	Sydney	dépistage	Royal Hospital: 15 468 asympto	frottis	57 K 34 K 18 K
D-50b 1967	1964-1966	AUSTRALIE	Sydney	dépistage	13 centres trav 1 000		
D-51 1964	depuis 1961	SUEDE	Stockholm	dépistage	21 à 65 ans 813	frottis	7 KIS 2 KInv 4 Dys
D-52 1964 D-52b 1967		DANEMARK	Copenhague Frederiscksberg	dépistage registre	9 203 femmes dont 494 résul-tats insatisf	irrigation auto-pipette	186 suspects 94 +
D-53 1964	1954-1961	DANEMARK	Esbjerg	dépistage	clientèle privée 316	irrigation	4 KIS 3 KInv
D-54 1964		ITALIE	Province Ferrare	dépist de masse	générale: 14 839		
D-54b 1965		ITALIE	Ferrare	dépistage			
D-55 1964		U.R.S.S.	régions rurales	dépistage		frottis	
(345)D-56 1964	4 ans 1/2	ALLEMAGNE		dépistage	générale 13 674 femmees	frottis:22 249 colposcopie:1/3	178 cancers précoces
(560)D-57 1964		BRESIL	Rio de Janeiro	dépistage-pilote	générale: 20 000 plus de 30 ans		

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-58 1964	en cours	IRAN	Téhéran	cytotechniciens formés		Institut de Cancérologie	
D-59a 1964	6 mois	GRANDE-	Lancashire	dépistage	229	centre frottis	
D-59b 1966		BRETAGNE	Manchester	clientèle	726	centre frottis	
D-59c 1965	1964-1965			planning	25 000	cliniques frottis	92 KIS 19 KInv
D-59d 1966				dépistage	965	frottis & irrig	
D-59e				pilote		(pipette Davis)	
D-60 1965		GRANDE	Kent	dépistage	clientèle: 20-	frottis	
		BRETAGNE	Ashford		80 ans : 1984		
D-61 1965	1964-1965	GRANDE	Yorkshire	dépistage	malades : 136		2 KIS 3 KInv
D-61b 1966		BRETAGNE	BRADFORD	Hôpital St-Luke	femmes norm: 850	frottis centre cyto	3 KIS
D-62 1965	1959-1964	GRANDE	Oxfordshire	dépistage	18 000	23 263 frottis	178 KIS 147 Dys
		BRETAGNE	Oxford		générale	Unité de cyto	
						diagnostic	
D-62b 1966	1965	GRANDE	Oxfordshire	dépistage	2 160	clinique	
		BRETAGNE	Oxford	localité	générale	frottis	
D-63 1965	en cours	SUISSE	Genève	dépistage	polycliniques	frottis : cyto	
						labo central	
(262) D-64 1965	1954-1964	ALLEMAGNE		dépistage		frottis & colpo	
D-65 1965	1963-1965	SUEDE	Lund	dépistage	75 000	cytologie	
D-66 1965	5 années	ESPAGNE	Madrid	dépistage	27 837	frottis	555 cancers
				précoce	consultantes	2 labo	
D-67a 1965		DANEMARK	Copenhague	dépistage	528+de 30ansHôp	frottis et	9 KIS 16 KInv
					Frederiksberg	irrigation	
D-67b 1965		DANEMARK	Copenhague			irrigation	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-67c 1967	1964	DANEMARK	Copenhague	2ème dépistage irrigation	7 706	Pipette-kit Frederiksberg	17 KIS 12 KInv
D-67d 1965	1962-1964	DANEMARK	Copenhague	dépistage	8 646 fem encein	Hôp St-Joseph	54 KIS 2 KInv
(364) D-68 1965	1962-1963	DANEMARK	Copenhague	dépistage	12 000 de 30 à 45 ans	irrigation	79 KIS 38 KInv
D-69 1965		BELGIQUE	Liège	dépistage			
(411) D-70 1965	6 années	CANADA		dépistage évolution de 41 frottis atyp	723 femmes	frottis	13 KIS plus 2 KInv 12 cancers
D-71 1965	en cours	U.S.A.		dépistage projet		frottis	
D-72 1965	1963	U.S.A.	Michigan	sondage et dépistage : 836		frottis	
D-73 1965	1947-1955	U.S.A.	New York (état)	36 anatomo patho formés 67 cytotechniciens formée en 6 mois			
	7 années 1955-1963				2 280 167 femmes	frottis	1960 KIS, 4 101 KInv
D-74a 1965 D-74b 1966 D-74c 1967		U.S.A.	Floride Miami	dépistage et registre cyto	4 312 consultantes niveau socio économique bas	frottis et irrig (auto et méd)	58 KIS, 24 KInv
D-75d 1966	1957-1961			dépistage	64 763	frottis	103 KIS, 19 KInv
D-76 1965	3 années	U.S.A.	Seattle (état de Washington	dépistage	39 587 de 14 à 80 ans	frottis	216 cancers
D-76b 1968	1958-1967						
D-76ter 1967	1958-1967	U.S.A.	Seattle	dépistage	105 890 de 21 ans et plus		133 KIS, 72 KInv
D-77 1965		U.S.A.		sondage sur dépistage			

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-78 1965	1963-1964	MEXIQUE	Tijuan	dépistage	2 161 femmes	frottis	22 KIS, 11 KInv
D-79 1965	1962-1963	NOUVELLE ZELANDE	Wanganui	dépistage	6 014 femmes de plus de 21 ans	frottis une clinique	
(288) D-80 1966	à partir de 1962	U.S.A.	dépistage:1er ex	dépistage:1er ex 2e ex 3e ex	14 010 femmes de 4 607 bas niveau 1 154 socio-écon	frottis	451 KInv, 22 KIS 78 Dys I KIS 1,4 °/oo
(129) D-81 1966	1953-1959	U.S.A.	Louisville Kentucky		générale		
(128) D-81b 1966		U.S.A.		dépistage	générale		P KInv 3,07 °/oo P KIS 3,91 °/oo I KIS 1 °/oo
(510) D-82 1966		U.S.A.		dépistage	4 290	irrigation	28 KIS, 3 KInv
D-83 1966		U.S.A.	Aberdeen	dépistage		frottis	
D-84 1966	1942à1963	U.S.A.	Californie	registre			
D-85 1966		U.S.A.	Une Ile	dépistage	63,4 % des femmes	frottis	
D-86 1966	58 mois	U.S.A.	Kansas (ville)	dépistage	hôpital privé	frottis centre de détection	
D-87 1966	1963	U.S.A.	Etat Maryland Washington County	dépistage	689 femmes choisies selon lois de hasard	42 905 frottis d'irrig.(étude de détection)	28 KIS, 3 KInv
(590) D-88 1966		U.S.A.	dépistage	dépistage	hôpital	frottis & colpo	45 Dys, 47 KIS, 8 Kinv
D-89 1966	depuis 1962	U.S.A.	Pennsylvanie ville de Pittsburg	dépistage:1er ex niveau soc 2e ex économ bas 3e ex	13 981 4 607 1 154	frottis	451 KInv,22 KIS,78 Dys
D-90 1966	1952-1963	U.S.A.	Tennessee Memphis et Shelby County	questionnaire (hasard) sur cyto faite	82,5 % population exposée pour les blanches ; 69,3 % population exposée pour les noires	frottis	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-91 1966	1964 enquête basée sur recensement de 1961	CANADA		Enquête sur cytologie future	% femmes plus de 25 ans / Nombre d'examens		
			Colombie brit.		35,3 % 158 181	Labo cyto	7 cancers
			Alberte		16,6 53 314		11 cancers
			Saskatchewan		4,3 9 891		7
			Manitoba		23,2 56 359		5
			Ontario		9,1 155 500		68
			Québec		8,5 109 761		47
			New Brunswick		2,7 3 710		5
			Nova Scotiq		14,2 25 917		8
			Ile Prince Edward		1,9 483		1
			Newfoundland		0,3 284		3
D-92 1966	été 1964	CANADA	Ontario Ottawa	dépistage	Hôpital gynéco obst 1 000	auto-pipette irrigation et 584 frottis	3 Hyperplasies 9 KIS, 14 KInv
D-93 1966	depuis 1959 1959-1965	AUSTRALIE		dépistage	75 % clientèle 85 071	frottis : labo Univers Adelaïde	284 KIS, 168 KInv
D-94 1966	1962-1965	TCHECOSLOVAQUIE	Kralove	dépistage	Hôp gynéco 75 000	frottis & colposc	
D-95 1966	1953-1964	ITALIE	Turin	comparaison 2 méthodes de dépist	clinique gynéco obst	443 cytologie 989 cariologie	
D-96 1966		GRANDE BRETAGNE	Pays de Galles	manière d'entreprendre un dépist	examens hebdomadaires	25 cliniques cytologiques	
D-97 1966	1958-1965	GRANDE BRETAGNE	Ecosse Nord Est	dépistage	44 771	frottis	223 KIS, 81 KInv
D-98 1966	1965-1966	GRANDE BRETAGNE		dépistage	employées usine Clark : 123	frottis	
D-99 1966	depuis 1963	GRANDE BRETAGNE	Northumberland Bedlongton	dépistage post natal	pratique générale 819	frottis	2 classe IV, 1 classe V

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-100 1966	1963-1964	GRANDE BRETAGNE	Durham Cleadon	campagne de dépistage	328 de 35 à 50 ans	frottis (praticien)	7 KIS, 1 KInv
D-101 1966	1964-1965	GRANDE BRETAGNE	Derby Derbyshire	dépistage 18 infirmières entraînées	socio-économ bas 753 socio-économ élevé 1 253	frottis	20 + 11 +
D-102 1966 (% (5)	1958-1965	GRANDE BRETAGNE	Ecosse Nord Est	dépistage	45 000 femmes de 58 à 65 ans	frottis	K préclinique 7 °/oo Prévalence
D-103 1966 (105)	avant	FRANCE	enquête et biblio en particulier USA	dépistage	différents pays		
D-104 1966	1960à1963	FRANCE	Calvados Manche Marne	registre morbidité	totalité des cas de cancers connus des 3 départ		
D-104b1967 (476)		FRANCE		dépistage	7 410 femmes sollicitées Séc Soc 4 510 femmes examinées		P K 9 °/oo Fréquence Dys 83 °/oo
D-105 1967		U.S.A.	Ohio	dépistage	5 674 femmes dont 2 068 Amish (secte protestante		
(133) D-105b1968		U.S.A.	Ohio	idem Amish			
D-106 1967	1960-1963	U.S.A.	Floride 19 counties, 82 % popul	dépistage santé publique	10 174	frottis	162 KIS, 43 KInv
D-107 1967	3 années	U.S.A.	Foride Miami	dépistage chez femmes ayant 1er frottis négatif	cyto répété chaque année : 2 175 socio-éco bas 1 846 socio-éco élevé	frottis	174 suspects ou + 17 suspects ou +
(559) D-108 1967		U.S.A.		dépistage		frottis	
(12) D-109 1967		U.S.A.		épidémiologie	générale 180 000 femmes		

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-110 1967 (680)		U.S.A.	San Diego	dépistage	dont 60 000 : 2 examens ; dont 27 000 : 3 examens		
D-111 1967 (460)		U.S.A.	Détroit	dépistage	générale:5 000 par an 25 000 femmes examinées	frottis	189 K colposcopiques P K 10 °/oo
D-112 1967 (459)		U.S.A.		dépistage	3 500 femmes au dessus de 21 ans	frottis et irrigation	P K 11,1 °/oo Taux insatisf 5 °/oo
D-113 1967	1957-1965	U.S.A.	Ohio	dépistage	Hôp Youngstown 48 624 femmes 97 984 frottis	lab cyto : lors frottis répétés	292 K 9 KIS 2 KInv
D-114 1967	1958-1966	PAKISTAN	Dacca	détection	hôpital : 301	frottis	47 positifs
D-115 1967	1963	BAHAMAS		dépistage	hôpital : 4 885	frottis	
D-116 1967 (444)	3 années	INDES	Agra	dépistage	femmes de 14 à 80 ans : 39 587	frottis	
D-116b 1967 (445)		INDES			idem	frottis	64 K colposcopiques sans signes cliniques
(1) D-117 1967	1964 à 1966	LIBAN		dépistage		frottis	227 K colposcopiques
D-118 1967 et D-118b 1967	5 années	AUSTRALIE AUSTRALIE	New South Wales idem	dépistage	femmes exposées de plus de 20 ans 326 333	frottis 1 labo 20 scanners **4 cytotechni** 2 médecins	691 KIS, 152 KInv P K préclinique 3 °/oo
D-118ter 1967		AUSTRALIE		dépistage	1 000 femmes	frottis	10 KIS

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-119 1967	jusqu'en 1965	CANADA	Colombie britannique	dépistage	65 % de la population féminine	Labo central Vancouver	
D-120 1967	1943-1947 1953-1957	CANADA	Montréal				
D-120b1967	1945-1964	CANADA	Québec (prov) Ville Montréal	dépistage	générale 159 611	Labo frottis Hôpital Victoria	
D-121 1967	depuis 1964	CANADA	Ontario Ottawa	dépistage	clientes : 1 367 esquimaux : 647	irrigation auto-pipette	
D-122 1967		FINLANDE		dépist de masse	générale: 22 788	frottis	P 2,6 °/oo KIS P 2,-°/oo KInv
D-123 1967 (338)	depuis 1962 jusque 1966	FINLANDE		dépistage de masse	taux part. 78,5% 71 000 (centres de maternités)	frottis	82 KInv taux P 1,2°/oo 189 KIS :taux P 2,7°/oo 140 Dys irrég : taux P 2,-°/oo
D-124 1967		NORVEGE	Ostfold	dépistage	examen de 76,7 % femmes de 25 à 59 ans soit 36 000	frottis devant être répétés après 2 ou 3 ans	149 KIS, 43 KInv 49 Dys
D-125 1967	depuis 1966	DANEMARK		dépistage	Hôpital Kolding: 1 225 femmes de 25 à 70 ans	frottis et irrigation	16 KIS, 7 KInv 5 Dys
D-126 1967	1964	ISLANDE		dépistage	femmes de 25 à 60 ans : 8 031	frottis : labo central	33 KIS, 11 KInv 12 Dys
D-127 1967 (221)	1961 à 1965	SUISSE	Bâle	dépistage	60 % examinées étaient hospital. au total: 58 730	frottis	214 KIS + Dys irrég 227 KInv
D-128 1967 (47)		YOUGOSLAVIE	Zagreb	dépistage	générale : 20 000 femmes	frottis	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-129 1967 (243)	depuis 1953	TCHECOSLOVAQUIE	Prague	dépistage	femmes à partir 30 ans : 14 360	frottis et colposcopie	66 KIS, 178 KInv
D-129b1967		TCHECOSLOVAQUIE	Prague		2 000 frottis	colpo non suspect	7 cancers
D-130 1967	1962-1964	POLOGNE	Varsovie	dépistage	Hôp 9 114 femmes	frottis	55 KIS 43 KInv
D-131 1967	1965-1967	ITALIE	Bologne (prov et ville)	dépistage	plus de 28 ans 57 755	frottis Labo central	107 KIS 41 KInv
D-132 1967 (437)		GRANDE BRETAGNE	Ecosse Aberdeen	dépistage	76 % des femmes mariées de 25 à 60 ans examinées 56 000	frottis	P K 7 °/oo
D-133 1967		GRANDE BRETAGNE	Londres	dépistage	1 924 femmes ayant 2 461 femmes ayant	frottis enzymes: 6PGD	40 KIS
D-133b1967	1963-1966	GRANDE BRETAGNE	Irlande (ouest) Galway County	dépistage routine	5 000 femmes gynéco-hôp grossesse		40 Dys 16 KIS 9 KInv
D-134 1968	1966	GRANDE BRETAGNE	Londres	dépistage	190 prostituées prison de femmes	frottis	16 KIS
D-135 1968	1966	GRANDE BRETAGNE	Devonshire Dartmouth	dépistage pilote	1 033 femmes de 25 à 60 ans	frottis	2 cancers
D-136 1968	1966-1967	GRANDE BRETAGNE	Dundee Angus County	dépistage milieu ouvrier	1 661	frottis	19 KIS 7 KInv
D-137 1968 (600)		GRANDE BRETAGNE	Irlande Nord	dépistage: problèmes augmenter les frottis pratiqués par les gynécologues	femmes jeunes participent surtout	frottis	
D-138 1968 (624)	7 années	U.S.A.		dépistage	94 778 frottis	frottis	133 +

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-139 1968 (101)	1947 à 1963	U.S.A.	Tolédo	dépistage par praticiens	2/3 des femmes de 30 ans et plus	frottis	
D-140 1968 (255)	1947 à 1959 & après	U.S.A.		dépistage et examens répétés	39 756 femmes suivies par plusieurs frottis	frottis	
D-141 1968 (764)	10 années	U.S.A.		dépistage et examens répétés	62 185 femmes	frottis	395 K I KInv 0,63 °/oo
D-142 1968 (69)	2 périodes de 5 ans lors de la 2ème période augmentation des frottis :	U.S.A.	Sud-Ouest	dépistage	46 907 indiennes examinées (niveau		I KIS 3,5 °/oo 1ère période: 4 KIS 2ème période: 35 KIS
D-143 1968 (452)	10 années 1958 à 1967	U.S.A.	Seattle	dépistage centre médical	16 000 femmes 31 000 femmes	frottis : (au moins une fois)	
D-144 1968	depuis 1955 1958-1960	U.S.A.	Base militaire Lowry	dépistage hôpital militaire	6 699 femmes	frottis	40 KIS , 13 KInv
D-145 1968	1960-1967	U.S.A.	Maryland Washington County : rurale	dépistage rural	1 970 femmes	irrigation auto-pipette Davis	
D-146 1968 (481)	1962-1965	U.S.A.	Détroit Michigan	dépistage	2 types femmes ; prison : 511 planning familial : 460	frottis	19 KIS, 8 Dys 5 KIS, 2 Dys
D-147 1968		U.S.A.	New York et Charlottesville			frottis & aspiration (irrig)	
D-148 1968 (11)		U.S.A.		études prospectives et dépistage dans cadre planning familial		frottis	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-149 1968	1949 à 1962	U.S.A.	Connecticut	registre cancers (le dépistage étant étendu dans l'état)			
(715) D-150 1968		JAPON	Singapoure	dépistage			
D-151 1968	1966	JAPON	Région Aichi rurale	dépistages femmes de plus 30 ans, de niveau socio-écon moyen: 5 452 consultantes : 305		irrigation frottis	185 cyto insatisf 7 KIS, 48 KInv
D-152 1968		ILES CAYMAN		dépistage	931 femmes 1 105 frottis	frottis 17 cancers	
D-153 1968 (726)	7 mois	ILES BARBADOS		dépistage	femmes vues lors de grossesse: 4 885	frottis	P KInv 5 °/oo P KIS 8 °/oo
D-154 1968	depuis 1960	MEXIQUE	Coahvila Torreon	dépistage	plus de 15 ans: 10 963	frottis	107 cancers
D-155 1968 (601)	1961-1966	AFRIQUE DU SUD	Natal	dépistage	générale : 969 K 68 545 frottis	frottis : 2 labo cyto	969 cancers
D-156 1968 (187)	1957-1966	NORVEGE	Une île rurale	dépistage sur 9 ans	8 000 : examens répétés	frottis	1 cancer
D-157 1968	prospective à partir 1965	SUEDE		étude de dépistage	population du pays	frottis et ordinateurs	
D-158 1968		ROUMANIE	Cluj	techn dépistage	étude de 50 anomalies du col	frottis avec trypsine	
D-159 1968		ROUMANIE	Cluj	dépistage	1 183 femmes (inst. oncologie)	toutes : colpo 1 partie: frottis	3 cancers
D-160 1968	1955-	POLOGNE	Varsovie	dépistage	consultantes	frottis	
D-161 1968 (714)	1962 à 1968	ITALIE	Ferrare	dépistage dans 50 dispensaires	1/3 des femmes de + 20 ans de	frottis	

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-162 1968	1965 à 1967	BELGIQUE	Bruxelles	dépistage cancer clin.	18 821 femmes		70 cancers
D-162b 1968	3 ans	BELGIQUE	Louvain	dépistage 358 praticiens 358 praticiens 53 gynécologues	23 642 femmes examinées 1 240 deux fois 205 trois fois	frottis un centre	 P KIS 2,45 °/oo P KInv 1,35 °/oo
D-162ter 1968	10 années	BELGIQUE		dépistage	10 000 frottis	frottis un centre	P K 4,8 °/oo 48 cancers
D-163 1968 (446)	2 ans	FRANCE	Besançon	dépistage	2 924 femmes et 3 309 frottis	frottis	
D-164 1968 (611)	depuis 1950	FRANCE	Villejuif	registre	4 000 cancers du col		
D-165 1968	6 premiers mois de 1968	FRANCE	Saint-Germain	dépistage	1 000 consultantes en gynéco	frottis et colposcopie	
D-166 1968 (477)	1962 à 1968	FRANCE	Paris	dépistage Sécurité Sociale	9 339 femmes convoquées 5 631 examinées (60 %)	frottis et colposcopie	 P K 7,5 °/oo
D-167 1968 (457)	depuis janv 1967	FRANCE	Lyon	dépistage	clinique gynéco	frottis	
	6 premiers mois				1 200 femmes		6 KIS, 3 KInv
	11-12 derniers mois				1 545 femmes		6 KIS, 6 KInv, 3 Dys
D-168 1969		FRANCE					
		Monde : biblio mondiale					
	1960-1962	FRANCE : Calvados-Marne-Manche					Taux K 0,59 °/oo
	1963-1965	FRANCE : Var-Gard-Vaucluse					Taux K moyen : 0,60°/oo
D-169 1969	1968	HOLLANDE	Rotterdam	dépistage	gynécologie		
D-170 1969	1962-1968	DANEMARK	Copenhague	dépistage	19 000 femmes enceintes	frottis	9 KInv, 88 KIS, 53 Dys

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	TECHNIQUE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-171 1969		SUEDE	Programme	Progr nat dépist	femmes 30 à 48ans	frottis centre cyto	
D-172 1969	1966 1967	SUEDE	Malmo	dépistage	16 à 67 ans 7 043 5 927	frottis	12 KInv, 91 KIS
D-173 1969		ESPAGNE	Barcelone	dépistage	clin gynéco 5 500	frottis	2 KIS, 5 KInv, 11 Dys
D-174 1969		ESPAGNE	Madrid	dépistage Sécurité Sociale	980	frottis et colposcopie	9 cancers
D-175 1969	1962-1965 7 années 13 mois	ITALIE	Ferrare : ville et province Modène : ville Modène : prov.	dépistage	45 dispensaires: 32 163 femmes gynéco : 24 000 frottis 14 682 femmes	frottis	100 KIS 76 KInv 12 KIS, 4 KInv
D-176 1969 (667)		U.R.S.S.	Minsk	dépistage de masse	3 419	frottis	27 cancers
D-177 1969 (70)		U.R.S.S.		dépistage	polycliniques		
D-178 1969	1953-1967	TCHECOSLOVAQUIE		dépistage de masse			
D-179 1969	1967-1968	GRANDE BRETAGNE	Bedford Bedford	dépistage	de 35 à 60 ans 354 femmes	frottis	2 KIS
D-180 1969	1958-1965	GRANDE BRETAGNE	Warwickshire	dépistage cours grossesse	8 500	frottis	15 KIS, 7 Dys
D-181 1969	1962	GRANDE BRETAGNE	Irlande Nord Belfast	introduction cyto en 1962 et depuis dépistage	grossesse planning familial gynéco : 25 000	frottis	75 KIS 29 KInv

PUBLICATION REF ANNEE	PERIODE DE L'ETUDE	PAYS	VILLE REGION	REGISTRE OU TYPE D'EXAMEN	POPULATION ET NOMBRE	REGISTRE ET LABORATOIRE	RESULTATS
D-182 1969	1966-1968	AUSTRALIE	WOODVILLE	dépistage	grossesse femme âgée	frottis	
D-183 1969		U.S.A.	Etat New York	dépistage	hôpital niveau socio-écon bas 409		
D-184 1969		U.S.A.	Etat New York	comparer deux dépistages	507 femmes	frottis : routine et cytoscreener automatisé	
D-185 1969	1967-1968	U.S.A.	Rhode Island	dépistage	417 femmes de bas niveau socio-écon	irrigation autopipette Davis	
D-186 1969	5 ans 1/2	U.S.A.		dépistage	56 418 femmes		
D-187 1969 (636)	1966-1968	U.S.A.		dépistage deux populations	18 064 femmes indiennes et caucasiennes	frottis	Deux Prévalences (différence selon type de femmes) 3,3 °/oo 7,9 °/oo
D-188 1970 (721)	1970	JAPON		dépistage		frottis	
D-189 1970 (521)	1970	HONGRIE		dépistage	10 000	frottis	

C - Résultats des études épidémiologiques

1° Prévalence et Incidence du cancer du col utérin et des dysplasies

a) Définitions

Rappelons ici les définitions d'Incidence et de Prévalence, tout en sachant que souvent dans les publications il y a une confusion entre ces deux termes, les auteurs désignant en fait une "fréquence" mal définie de la maladie.

Le Taux de Prévalence "P" au cours de la période (en anglais : "period prevalence rate") (du cancer du col utérin) désigne le nombre total de cancers du col présents pendant la période t, qui correspond le plus souvent à une année, rapporté à la population féminine en âge d'être exposée au risque pendant cette période.

Le Taux d'Incidence "I" au cours de la période (en anglais Incidence rate) (du cancer du col utérin) désigne le nombre de cas de cancers apparaissant (pour la première fois) pendant la période considérée, qui correspond le plus souvent à une année, rapportée à la population féminine en âge d'être exposée au risque pendant cette période. Ainsi, au lieu de parler d'Incidence on pourrait parler de la fréquence des nouveaux cas au cours de la période donnée.

On conçoit que I varie en fonction de la fréquence et de la technique des examens de dépistage pendant la période considérée (et ainsi deux Incidences à des périodes différentes où le dépistage a été fait de façon différente sont difficiles à comparer).

D'autre part, il est évident que : $P > I$

b) Prévalence et Incidence des lésions du col utérin (voir en particulier (D 168)& (226)).

Le tableau des campagnes de dépistage permet de voir le nombre relatif de cas de cancers invasifs, de cancers in situ et de dysplasies trouvés par rapport à la population examinée, et permet donc d'estimer les taux de prévalence, et lorsqu'il y a examens répétés (en moyenne au bout d'un an) de fournir les taux d'Incidence.

c) Valeurs moyennes des taux de Prévalence et d'Incidence

Le taux de prévalence du cancer in situ varie entre 2,9 pour mille et 7,7 voire même 12 pour mille. Cependant il s'agit souvent de données brutes, ne tenant pas compte de la structure par âge de la population dépistée. On peut obtenir un taux "standardisé", dont les variations seraient moins importantes (entre 3 et 5,50 pour mille) en réévaluant les taux selon la supposition qu'on a examiné un effectif équivalent dans chaque tranche d'âge.

Par ce biais, on trouve que le taux de prévalence du cancer in situ varie entre 4 et 6 pour mille.

...

Le taux de prévalence du cancer invasif est de l'ordre de 3 à 5 pour mille, c'est-à-dire semblable à celui du cancer in situ (de 1,4 à 7,5 pour mille selon Laffargue).

Il semble que dans les pays où l'effort de dépistage est important (USA) la prévalence du cancer invasif diminue et celle du cancer in situ augmente. Nous reviendrons sur le problème des conséquences des campagnes de dépistage.

Le taux de prévalence du cancer du col utérin (en général) serait de l'ordre de 7 à 11 pour mille.

Le taux de prévalence des dysplasies est du même ordre que celui du cancer in situ : variant entre 2 et 6 pour mille selon les auteurs.

Le taux d'incidence du cancer invasif par année est de l'ordre de 0,20 pour mille à 0,60 pour mille selon les auteurs. En fait, l'incidence est variable selon que l'on considère des femmes d'âge différent (plus élevé chez la femme autour de 50 ans).

Le taux d'incidence du cancer in situ par année est plus élevé que le taux d'incidence du cancer invasif : de l'ordre de 1,5 pour mille à 4 pour mille.

Le taux d'incidence des dysplasies est de l'ordre de 1,4 pour mille.

d) Points importants soulignés par certaines études de Prévalence et d'Incidence

--- Comparaison des taux de prévalence et d'incidence de cinq études américaines autour de 1950.

REFERENCE	ANNEE	ETUDE	PREVALENCE (pour mille)			INCIDENCE (pour mille)		
			Dys	KIS	KInv	Dys	KIS	KInv
D-1b	1952	Clinique Stang N.Y. 9 500 femmes 1948-1950					0,53 (sous-estimé)	
D-4	1956	Shelby County, Tenn. 108 000 femmes 1952-1955	1,3 (sous-estimé)	3,6	3,4	1,36	2,18	0,3
D-7 (516)	1957	Floyd County Ga. 4 482 femmes 1951-1955					1,8	0,45
D-9	1956	Etat de New York 4 068 000 femmes 1955						0,26
D-10	1959	Free hosp. women Brookline Mass 20 029 femmes 1945-1954	12 (sur-estimé)	13	34 (sur-estimé) femmes adressées pour lésions			

...

Les remarques que l'on peut faire à propos du tableau sont les suivantes : - l'incidence du cancer in situ fournie par la Clinique Strang est inférieure aux valeurs généralement trouvées parce que 60 % de la clientèle examinée est constituée par une population juive chez laquelle on note une incidence réduite du cancer du col, n'atteignant qu'environ 1/6e de la valeur habituellement observée ;

- la prévalence des dysplasies dans Shelby County est "sous-estimée" par rapport aux prévalences habituelles (valeur inférieure) à cause de la diversité des laboratoires d'anatomo-pathologie parfois peu habitués à faire un tel diagnostic ;

- les taux de prévalence du Free Hospital sont élevés dans la mesure où la population examinée est "présélectionnée" (ne représentant pas un échantillon véritable de la population générale) puisque sont adressées à la clinique en particulier les femmes que l'on sait avoir des cancers invasifs ; on peut néanmoins retenir le rapport égal à un, entre prévalence des dysplasies et celle du cancer in situ ;

- les taux d'incidence des dysplasies et du cancer in situ seraient similaires ainsi que leur taux de prévalence comme on le constate en regardant les résultats de Shelby County et en majorant l'incidence des dysplasies que l'on sait sous-estimée (environ 3 °/oo) ;

- l'incidence du cancer invasif du col est constant, de l'ordre de 0,3 °/oo.

— Taux d'Incidence et de Prévalence du cancer invasif et du cancer in situ par tranche d'âge (154) :

TRANCHES D'AGES	D'APRES DORN : 1959 (pour mille)	D'APRES DUNN : 1953 (pour mille)		
	Incidence de KInv	Fréquence de KInv	Incidence du KIS	Prévalence du KIS
30-34	0,23			
35-39		0,73	1,35	5,97
40-44	0,59	1,22	1,45	7,27
45-49	-	1,54	1,39	6,91
50-54	0,88	1,32	1,31	6,97
55-59	0,95	1,50	1,08	5,62
60-64	0,86	1,03	1,09	5,56
65-69	-	1,17	1,12	5,32
70-74	0,79	0,97	1,23	6,08
75-79	-	1,23	0,74	5,4
80-84	0,69			
tous âges	0,33			

On constate que la tranche d'âge pour laquelle les taux d'incidence et de prévalence du cancer in situ sont maximum est de 40-44 ans, alors que celle des taux maximum du cancer invasif est située autour de 55 ans. Cette notion sera revue quand on prendra en considération "l'âge moyen" des différentes lésions.

— Carcinomes intra-épithéliaux diagnostiqués chez des femmes enceintes ou en dehors de la période de la grossesse (492) :

Une étude de Nuovo, menée sur 10 ans et comportant 56 688 frottis pratiqués chez 39 759 femmes a permis de trouver 4 pour mille carcinomes intra-épithéliaux soit 160 cas dont :

- 32 parmi 8 439 femmes enceintes soit 3,7 pour mille ;
- 128 parmi 31 320 femmes en dehors de la grossesse, soit 4,1 pour mille (sans distinction du nombre antérieur de grossesses.

On retiendra une prévalence du cancer in situ du même ordre chez la femme enceinte que chez la femme en dehors de la grossesse, et l'intérêt de pratiquer un examen cytologique chez ces femmes soumises à une surveillance gynécologique.

— Comparaison d'une incidence du cancer in situ obtenue directement par une campagne de dépistage et d'une incidence calculée à partir de la prévalence des dysplasies d'un taux de progression de ces lésions vers le cancer in situ et de l'incidence de cancer in situ chez la femme n'ayant pas de dysplasie : (684)

64 °/oo (taux de progression des dysplasies)	×	5,4 °/oo (prévalence dysplasies)	= 3,46 °/oo (incidence cancer in situ chez les femmes présentant une dysplasie)
			+ 0,4 °/oo (incidence cancer in situ chez femme sans dysplasie)

L'incidence "clinique" trouvée est 3,9 soit environ 4 °/oo et on estime qu'elle est le double de l'incidence que l'on doit trouver pour une population générale.

Ainsi l'incidence de la population générale serait : 2 °/oo.

Ce résultat est peu différent de celui trouvé dans le Connecticut, lors d'un dépistage en 1951 (D-2) : 2,5 pour mille.

— Comparaison des taux d'incidence du cancer invasif du col au sein d'une population générale, chez des nullipares et chez des multipares (27) :

- L'incidence du cancer invasif du col chez une population générale : 0,5 pour mille ;
- Incidence chez Nullipare : 0,25 mille ;
- Incidence chez Multipare (plus de 2 enfants) : 1 pour mille.

On arrive ici à la notion d'une population à "haut risque" pour le cancer du col de l'utérus, fonction du nombre de grossesses, que nous reverrons plus loin.

...

— L'Incidence du cancer (invasif et in situ) chez les femmes soumises au dépistage régulier serait basse. Mais l'Incidence chez les femmes non soumises à un dépistage régulier s'élèverait au cours des premiers examens périodiques (annuels) (432 ou D-113) :

Cette hypothèse est basée sur la constatation d'une augmentation de la prévalence du cancer chez des populations soumises pour la première fois à un examen cytologique :

- en 1962 : 39 frottis "positifs" chez 9 430 femmes (1er examen) ;
- en 1963 : 40 frottis "positifs" chez 8 232 femmes (1er examen) ;
- en 1964 : 38 frottis "positifs" chez 6 991 femmes
- en 1965 : 42 frottis "positifs" chez 5 494 femmes.

— Il serait possible d'obtenir un taux d'Incidence correct du cancer du col utérin du fait d'un mélange avec les taux de prévalence dans les chiffres fournis aux Etats Unis (166).

Afin d'obtenir un taux correct d'Incidence Dunn considère trois examens successifs, dans San Diego County.

— Le taux d'Incidence moyen du cancer invasif du col aux Etats Unis serait de 0,2 pour mille et le taux de prévalence moyen de 2 pour mille (D-2 & D-4b & D-14 & D-31).

On voit que l'Incidence du cancer invasif est plus basse que celle cancer in situ.

Ces chiffres sont valables pour la population blanche et non pas pour la population noire ou de niveau socio-économique bas.

— Le taux de prévalence combiné des trois anomalies du col : dysplasies, cancer in situ et cancer invasif serait constant chez les femmes de 20 ans à 70 ans (310).

Cette notion, avec celle d'une Incidence du cancer in situ 22 fois plus élevée chez les femmes présentant une dysplasie que dans une population présentant une cytologie négative, est un argument épidémiologique de relation entre dysplasies et cancer in situ.

— Le taux d'Incidence du cancer "infra-clinique" (cancer in situ et cancer microinvasif) serait plus élevé (double) parmi une population gynécologique ("dépistage orienté") que dans une population générale (457 ou D-167)

Ainsi l'Incidence trouvée à la clinique gynécologique de Lyon est de : 8 pour mille alors que l'Incidence retenue au Confrès de gynécologie de Nancy est : 4 pour mille.

Cette hypothèse nous a permis de faire un calcul d'Incidence dont l'ordre de grandeur était logique.

— Les taux "standardisés" de Prévalence, calculés en supposant qu'il y a le même effectif dans chaque tranche d'âge de femmes examinées au cours d'un dépistage sont plus fidèles que les données brutes de taux de prévalence trouvés (en général surestimés) (D-168).

— Le rapport des taux de prévalence des dysplasies et du cancer in situ est de l'ordre de un (D-168) comme nous l'avons déjà fait remarquer.

Un tableau résume ces deux dernières constatations :

...

AUTEUR	ANNEE	PAYS	DUREE DE LA CAMPAGNE	POPULATION	TAUX KIS (P °/oo)	TAUX Dys	R PD/PKIS
					Résultats standardisés		
Mac Gregor	1967	G.B. Aberdeen	1958-1967	20 à 70 ans	4,74	?	
Stern	1959	U.S.A. Los Angelès		20 à 50 ans et plus 26 340 femmes	3,493	4,76	1,363
Geller et Harvey		U.S.A. Washington		20 à 50 ans et plus 309 750	5,25	6,1	1,161
Gronroos	1967	Finlande	1 an et demi	15 à 60 ans et plus 22 788	3,67	3,56	0,97
Erickson	1960	U.S.A Memphis Shelby		20 à 70 ans et plus 79 000	3,12		
Stern et Neely	1963	U.S.A Los Angelès	3 années 1957,1958 1959	20 à 70 ans et plus 19 192	4,3	5,7	1,23
Dunn et Martin	1967	U.S.A. San Diego	1958-1963	15 à 80 ans et plus 174 000	4,01	entre 2,5 et 4,9	1,22
					Résultats non standardisés (taux pour mille)		
Mattosinho			27 mois	6 756	3,9		
Martinez-Gonzales		Mexique	1 an	55 176	3,3	1,9	
Fanger et Murphy		U.S.A. Rhode Island	3 ans et demi	54 105	3,8		
Christopherson et Parker		U.S.A. Jefferson	1 an	66 043	2,7	3,17	
Figge et Bennington		U.S.A. Seattle	3 ans	17 371	7,6		
Campagne de Frederiksbers		Danemark	1 an	9 203	6,3		
Maltoni et Peretti		Italie Bologne	22 mois	73 039	1,8		

2° Age moyen des femmes présentant dysplasies, cancer in situ ou cancer invasif du col utérin, et pics des courbes de prévalence rapportées à l'âge

AUTEUR	REFERENCE	ANNEE PUBLICATION	DYSPLASIE	CANCER IN SITE	CANCER MICROINVASIF	CANCER INVASIF
Younge	790	1949	38,7 ans	38,7 ans		47,0 ans
Petersen	553	1955	pic 35-39	pic 35-39 ans âge moyen	pic 35-39 âge moyen	
Mac KAY (âge moyen)	463	1959	34,9 ans	38 ans		48 ans
Boyes et Fidler (âge moyen)	84 D-35a	1962		début:35,7 ans âge moyen:41,7	âge moyen 46,5 ans	occulte:51,0ans 52,8ans(cliniqu
Campos	103	1962		41 ans (moyen)		47,3 ans
Von Haam & Sullivan & Kawecka & Langley & Munguia & Slate & Wahi &	743	1962		pic:30-39 ans moyen : 40 ans pic I:30-39 ans moyen: 40,6 ans moyen: 31,6 ans pic I:30-40 ans moyen:38,2 ans		50,1 ans pic I: 40-49 moyen : 51 moyen : 44,5 moyen : 45,3
Hopman	283	1962		âge moyen: 38		âge moyen : 48
Graham & Sotto	226	1963	34,9 (âge moyen)	38,0 ans	42,2 ans	48,5: asympto. 51,0 : clinique
Fruhling:série personnelle : (âges moyens : revue bibliogr.	199	1962		extensifs:40,1 expansifs:43,1	début:43,0 44,7 ans	stade I: 46,3 tous : 51,2
Pund		1948		37,7		
Younge & Hertig		1949		38,7		
Varangot		1953		39		
Reagan & Hicks		1953		41,6		
Held		1953		40,2	43,6	stade I :46,0 tous : 51,7
Lang		1954		37		
Petersen		1955		40		
Baker & Hawks		1957		34,5		
Lange		1960		34,5		
Hertig & Gore		1960		38,0	début:42,2 48,5	stade I :50,1 stade II:51,2 stade III:53,8 stade IV :52,5

AUTEUR	REFERENCE	ANNEE PUBLICATION	DYSPLASIE	CANCER IN SITU	CANCER MICROINVASIF	CANCER INVASIF
Hamperl		1961		extensifs:39,2 expansifs:40,7	début:45,7 45,2	
Latour		1961		37,1 ans	38,7 ans	47,7 ans
Sokolovski		1961		39		
Riva		1961		36		
Kottmeier		1961		42,2		
Wahi	749	1963	36,3 ans (âge moyen)	37,7 ans		45,6 ans
Bryans		1964		début : 37,7 42,3	46,2	50,4 52,1
Jordan (âge moyen)	319	1964	irrégulière 40,4 ans (25 à 49)	42,3 ans (30 à 49)		
Schiffer	632	1965	29 ans (âge moyen)	31 ans		
Campion	105 D-103	1966				stade I : 45,1 stade II :51,1
d'après Hertig		1952		37,6-39,1 ans	39,8 ans	stade III:51,6 stade IV :52,5
Dunn	166	1967		I :25 à 29 ans		
Micholet	476	1967		âge max:40 à 44		après 50 ans
Dunn	166	1967	moins de 25 ans	25 à 29 ans (début)		
Wells	764 D-141	1968		45,8 ans (âge moyen)		53 ans
Way & Wright	761	1968		31-40 ans	41-50 ans	51-60 ans
Lasserre (âges moyens)	417	1968		41 ans 40 ans		52 ans
Marshall	452 D-143	1968		32 ans		
Fidler & Boyes	182 D-35g	1968		I KIS:25-29ans P max:35-39ans		

...

AUTEUR	REFERENCE	ANNEE PUBLICATION	DYSPLASIE	CANCER IN SITU	CANCER MICROINVASIF	CANCER INVASIF
Hulme	(293) D-149	1968		jusqu'en 1956 : 40-49 ans jusqu'en 1962 : 30-39 ans		
Hall	253	1968	25,6 âge moyen:	32 ans chiffre bas : population noire en majorité		39 ans
Fassin	(D-162)	1968		40-49 ans		plus de 60 ans
Micholet	(D-166) 477	1968				40-45 ans
Johnson	309	1968	P : inférieur 40	P max: 40-60 ans		plus de 70 ans
Sall	623	1968		37,7 ans ou 34,1 après réévaluation		
Laffargue	406b	1968				53 ans
Fagnani	D-168	1969		36,6 ans		stade I: 50,3 ans stade II: 53,6 ans stade III: 57,0 ans stade IV: 60,1 ans

En conclusion, on peut constater entre différentes études, des écarts des âges moyens d'une même lésion du col utérin, pouvant être liés à des différences entre les populations examinées (âge plus bas chez une population noire que chez une blanche) ou à l'influence du dépistage lui-même.

Mais, surtout on constate par l'étude comparative des chiffres fournis par une même étude que l'âge moyen des dysplasies est inférieur à celui des cancers in situ, qui est lui-même inférieur à celui des cancers microinvasifs et à celui des cancers invasifs.

...

D - Evolution des lésions du col utérin

La plupart des auteurs admettent qu'il y a trois évolutions possibles des dysplasies et des cancers in situ :

- la régression qui peut être spontanée ou provoquée ;
- la persistance ;
- la progression vers une lésion plus grave.

Ces notions évolutives sont basées sur un certain nombre d'observations que nous prendrons en considération dans l'ordre chronologique des articles les concernant.

Younge note une progression du cancer in situ vers le cancer invasif dans six cas observés sur des périodes allant de 11 mois à 6 ans (790).

Karlstedt a suivi la transformation de 17 cas de cancer in situ en cancers invasifs (332).

Petersen (553 et 555) a observé l'évolution de 127 cancers non invasifs : 84 cancers in situ et 43 cancers in situ "limites" avec suspicion d'invasion, sur des périodes allant d'une année à seize années.

Le tableau suivant résume ces observations :

ANNEES	Cancer in situ (total = 84 cas)			BORDERLINE CASES : Cancer in situ limités avec suspicion d'invasion (total = 43 cas)		
	Nombre de KIS suivis	Nombre de Kinv apparus	% Kinv	Nombre de KIS suivis	Nombre de Kinv apparus	% Kinv
1	84	3	4	43	2	5
2	84	4	5	43	4	9
3	84	7	8	43	7	16
4	77	9	12	40	11	27
5	67	11	16	37	12	32
6	52	9	17	33	11	33
7	36	8	22	28	9	32
8	28	7	25	24	8	33
9	21	5	24	21	9	43
10	20	4	20	18	7	39
11	10	2	20	16	5	31,3
12	7	1	14,3	12	5	41,7
13	7	1	14,3	10	4	40,-
14	3	-	-	7	3	42,9
15	2	-	-	3	2	66,6

Au total, environ 20 % des cancers in situ évolueraient vers le cancer invasif en un temps de l'ordre de dix années. Les cas limites "borderline cases" progresseraient dans un plus grand pourcentage de cas, et dans un temps moyen plus court vers l'invasion.

Deux facteurs peuvent modifier l'interprétation de ces résultats :

- une invasion véritable peut exister dès le premier examen sans être diagnostiquée sur la pièce de biopsie de taille limitée obtenue avec une pince à emporte-pièce ;
- surtout l'évolution étant suivie par biopsies, on peut avoir des régressions provoquées par celles-ci lorsque la lésion est de dimensions limitées.

Jones relève dans la littérature un certain nombre de cas sporadiques de cancers in situ évoluant vers le cancer invasif en des temps variables, allant de un an à seize ans :

CANCERS IN SITU EVOLUANT VERS LE CANCER INVASIF	TEMPS DE LATENCE	
	Années	Mois
Smith and Pemberton 1934	4	1
" " " "	4	9
" " " "	6	1
" " " "	12	6
Smith and Benjamin 1944	-	9
Schiller 1938	5	?
" "	5	?
" "	5	?
Stevenson and Sciplades 1938	9	-
" " " "	3	6
Younge 1939	2	2
" "	3	4
" "	3	-
Knight 1943	3	-
" "	4	-
Taylor and Gryer 1946	7	-
Goldberg and Mintz 1947	6	-
Pund 1948	4	9
Younge 1949	-	11
Te Linde and Galvin 1949	-	6
Scheffry (1949)	9	-
Wespi 1949	3	-
" "	10	-
" "	8	6
Hinselmann 1949	4	-
" "	3	-
Hazelhorst 1949	5	-
Jones 1950	9	10
Anderson 1950	9	10
" "	3	11
" "	1	3

De plus, Jones note lui-même l'évolution de 10 cancers in situ non traités vers l'invasion.

Fennell met en évidence une régression provoquée de certains cancers in situ, consécutive à la biopsie, en constatant l'absence de toute lésion lors d'une hystérectomie ultérieure (175).

MacKay, qui a suivi 129 dysplasies par biopsies durant des périodes atteignant treize ans distingue trois évolutions possibles :

- régression de la dysplasie confirmée par une surveillance de 3 à 13 ans, alors que la lésion ne présentait pas de différences histologiques par rapport aux autres cas (elle a pu être enlevée par la biopsie à la pince) : chez 20 % ;
- progression de la dysplasie vers le cancer invasif (un cas) ou le cancer in situ (4 cas) plus de 12 mois après la première biopsie (l'existence d'un cancer à la deuxième biopsie pratiquée après un intervalle inférieur à 12 mois à partir de la première biopsie est considérée comme une coexistence des deux lésions dès le début : l'auteur note l'effectif important de ce groupe qui comprend 43 cas parmi les 129 dysplasies ce qui souligne la nécessité d'un bilan complet lors de la découverte d'une dysplasie)
- persistance de la dysplasie, sans progression : effectif de 32 cas 129 dysplasies, en fait mal déterminé du fait que ces femmes n'ont été suivies que sur une période de 6 mois.

Funck-Brentano (200), après une revue de différents travaux, conclut : "lorsqu'il est irréversible l'épithélioma intra-épithélial du col utérin constitue l'étape initiale d'un cancer dont la limitation enclose peut durer plus ou moins longtemps mais dont la destinée finale est très souvent l'invasion".

Il cite :

- Hertig & Younge : 40 cas de cancers in situ rompant la barrière en 11 mois à 13 ans ;
- Kottmeier : transformation en cancers invasifs de 8 cancers in situ sur 53 ;
- Hamperl : transformation vers le cancer invasif au bout de 3 ans d'un cancer in situ parmi 12 cas observés chez des femmes en période de grossesse ;
- Moricard : 6 cas de cancers in situ évoluant vers le cancer invasif : en 18 mois, 4 ans, 5 ans (2 cas), 6 ans et 8 ans ;
- Karlstedt : 17 cancers in situ ayant évolué vers l'invasion.

Polahovsky (558 ou D-18) suit 85 lésions "précancéreuses" du col utérin et note :
- dans 37,6 % des cas : retour à la normale en 16 à 46 mois ;
- dans 27,1 % des cas : absence de modification sur 16 à 51 mois ;
- dans 35,3 % des cas : évolution vers le cancer en 19 à 53 mois.

La dégénérescence maligne était surtout notée chez la femme âgée, ou ayant un long passé d'affection "précancéreuse".

A la table ronde de Broca, Petersen (492) affirme qu'il y a un taux constant de transformation du cancer in situ et des "cas limites" (borderline

...

vers le cancer invasif, et qu'ainsi plus le nombre d'années d'observation de ces lésions augmente, plus on constate un grand nombre de cas ayant évolué vers l'invasion.

Kaufmann (492) confirme un taux semblable de progression du cancer in situ observé au moment de la grossesse, vers le cancer invasif.

Okagaki (533) dans une étude prospective de deux années, concernant 93 dysplasies, constate deux cas d'évolution vers le cancer in situ.

Plusieurs auteurs expriment des avis semblables concernant la régression ou non du cancer in situ, au symposium sur les lésions cervicales (91) :

— Koss dit qu'il ne connaît pas de cas de cancers in situ suivis par la seule cytologie ayant régressé, même lorsqu'il s'agit de la femme enceinte ; les régressions seraient toujours provoquées :

- par le traumatisme de l'accouchement ;
- par une cautérisation superficielle ;
- par une antibiothérapie locale entraînant une desquamation épithéliale massive ;
- par la biopsie, qui agirait non pas en enlevant la totalité de la lésion, mais en ne laissant que des fragments de prolifération lente que l'épithélium normal élimine ; d'autre part Koss estime que tous les cancers invasifs passent par un stade cancer in situ dont le "temps de latence" varie entre 2 ans et 20 ans ; la dysplasie, au cours d'une évolution lente, pourrait se transformer en cancer in situ puis en cancer invasif ;

— Anderson dit que la biopsie peut entraîner la régression complète de certains cancers in situ ;

— Limburg, ainsi que Koss, ne constate pas de régressions spontanées, mais des régressions provoquées soit par l'accouchement(pour certains sites); soit par la biopsie : dans 107 cas de cancers in situ soumis à la biopsie 20, soit 19 % des lésions ont entièrement disparu lors de l'examen ultérieur de la pièce d'hystérectomie ;

— Meisels note, de même, des régressions liées à la biopsie (et l'absence de régressions spontanées) ;

— Nuovo constate des régressions liées à : des biopsies multiples (2 cas) ; biopsie et accouchement (un cas) ; biopsie et électrocautérisation (5 cas) ; biopsie et électrocautérisation dans les suites de couches (le cancer in situ lors qe la grossesse étant la même lésion qu'en dehors, avec un pourcentage de régression de 5,4 %) ;

— Schreiner estime qu'il existe des "régressions Endogènes spontanées".

— Boyes & Fidler, lors de l'évaluation de la campagne de dépistage en Colombie Britannique, estiment que 60 % des cancers in situ évoluent vers le cancer invasif en un temps moyen de 17 ans (84 ou D-35).

D'autre part, sur 20 ans de cancer invasif occulte, ils trouvent que 80 % sont passés par un stade de cancer in situ étendu.

Lane, notant que la prévalence des métaplasies est la même pour une population juive et une population non juive, alors que la prévalence du cancer est plus basse chez la femme juive, émet l'hypothèse d'une absence de relation évolutive entre ces deux lésions (410). ...

Graham et Sotto font un bilan des cas de cancers in situ suivis par différents auteurs, sans traitement (226), qu'ils résument par un tableau :

AUTEUR	DATE PUBLICATION	PUBLICATION	DUREE D'OBSERVATION (en années)	CANCER IN SITU	CANCER IN SITU EVOLUANT VERS CANCER INVASIF		
					Total	moins d'1 an	plus d'1 an
PETERSON O	(1958)	Precancerous changes of the cervical épithellum (Danish Science Press)	5	67	11	2	9
KOTTMEIER H.L...	(1956)	Irst International cancer Cytol. Cong. page 459	9	31	15	3	12
SHERMAN A.I.	(1956)	Missouri Med. 53 page 275	1 à 20	13	3	-	3
LEE L.E.	(1956)	Surg. Gynec. & Obst 102, page 677	1/2 à 3	53	-	-	-
YOUNGE P.A.	(1956)	Proc. 3 rd Nat. Cancer Conf. Lippincott page682	5	58	1	1	-
MASTERSON J.G.	(1956)	Proc. 3 rd Nat. Cancer Conf page671	1 à 5	25	3	4	1
GRAHAM J.B.	(1953)	Travaux non publiés	4 à 6	15	-	-	-
TOTAL				262	35	10	25

On retiendra, sur 262 cancers in situ suivis, la valeur de l'évolution de 25 cas vers l'invasion en plus d'un an (les 10 cas ayant évolué en moins d'un an étant considérés comme une association d'emblée).

D'autre part Graham et Sotto déduisent des chiffres d'âge moyen des différentes lésions tels qu'ils sont fournis par leurs études au Free Hospital : - qu'il faut trois années à une dysplasie pour progresser en cancer in situ ;

- qu'il faut treize années à un cancer in situ pour se transformer en cancer invasif.

De plus ces auteurs nient la régression "spontanée" du cancer in situ constaté par certains au moment de la grossesse. Seules les lésions bénignes liées aux modifications hormonales de la grossesse et étiquetées parfois "dysplasies modérées" pourraient régresser après l'accouchement.

...

Fruhling note que des enquêtes rétrospectives dans les antécédents d'épithéliomas invasifs permettent de retrouver un certain nombre d'épithéliomas intra-épithéliaux, sans que ces résultats puissent être concluants sur le plan évolutif, du fait de la coexistence possible des deux lésions dès le début (199).

Par contre, il cite quelques exemples d'enquêtes prospectives comme étant plus convaincantes (lésions suivies par cytologie, colposcopie et biopsie itérative).

Auteur	Année	Nombre d'épithéliomas intra-épithéliaux insuffisamment ou non traités (suivis)	Nombre de cancers avérés apparus	Délais d'apparition	Régression
Younge	1949	41	14	11 mois à 12 ans	
Anderson	1950	?	3	2-5-7 ans	
Kay, Hertig & Younge	1954	-	40	11 mois à 13 ans	
Morlcard & Cartier	1957	-	6	18 mois à ans	
Kottmeier	1951-1961	31	22	8 mois à 19 ans	
Lee	1956	-	-		53
Lange	1960	83 KIS non traités	18 (dont 4 en moins de 1 an)	moyen:5 ans	
		17 cas "limites (début invasion ?)	6 (dont 3 en moins de 1 an)	moyen:2 ans et 8 mois	

Parmi ces études celle qui a le plus de valeur est celle de Lange, qui a suivi ses patientes sans traitement : on notera dans son groupe 14 cancers in situ ayant évolué vers l'invasion en plus d'un an, sur 83 cancers in situ, soit 23 % c'est-à-dire une valeur semblable à celle trouvée par Petersen. D'autre part 30 % des cancers in situ de Lange persistent ou parfois régressent (cette régression pourrait être liée à la biopsie).

...

Nous avons vu que Bret et Coupez (90 et 91) estiment que si les "cicatrices atypiques" que visualise la colposcopie peuvent être considérées à un moment comme "stables", et si cet état peut être observé dans certains cas durant de longues années, "elles n'en restent pas moins pourvues d'un potentiel évolutif de régression ou d'aggravation". En particulier ils estiment qu'au stade de dysplasie constituée avec caractères colposcopiques de stabilité" les chances de régression sont bien réduites.

Starklewicz-Tenner a suivi 52 lésions "préinvasives" du col sur 6 mois à 5,5 ans et constate la progression de 5 cancers in situ vers l'invasion ; la régression de certaines lésions (681).

Ganse (208), après avoir suivi 200 000 femmes par la colposcopie affirme que le cancer de l'exocol ne peut se développer sans métaplasie indirecte préalable survenant sur une zone d'ectopie et qui précèderait ainsi l'atypie "simple", puis l'atypie "sévère".

Mikhailov, après 49 128 biopsies, parvient à une conclusion semblable : - le cancer in situ prend son origine dans les processus de métaplasie et de dysplasie ; le cancer in situ prolifère longtemps dans les limites de la membrane basale mais peut se transformer en cancer invasif (472). Ces constatations sont à l'opposé de celles de Lane, à moins que la métaplasie soit une condition nécessaire mais non suffisante au développement du cancer.

Kirkland, ayant réexaminé 66 cas "d'atypies épithéliales" 3 à 12 ans après une première biopsie ou amputation du col, conclut, en l'absence de transformation de ces lésions qu'elles ne progressent pas vers le cancer in situ ou le cancer invasif (355).

Gompel affirme que l'évolution des dysplasies, imprévisible d'après le seul aspect histologique, peut se faire vers la régression, la progression vers un cancer in situ ou invasif ou simplement la persistance (222).

Il cite les nombreux arguments en faveur du caractère préinvasif du cancer in situ :

- prévalences similaires des lésions in situ et invasives et même ordre de variations chez certaines races : élevée chez les noires, basse chez les juives ;
- âges moyens d'incidence des deux lésions déclarées de 10 ans ;
- observation de cas de cancers in situ ayant évolué vers l'invasion ;
- association fréquente des deux types de lésions ;
- cytologie exfoliatrice des deux lésions en tous points semblables.

...

Koss (385) publie une étude similaire à celles de Petersen et de Lang concernant l'évolution d'un certain nombre de cancers in situ et de cas limites. De plus il analyse les cas ayant régressé.

Deux tableaux résument ces travaux :

	RESULTATS CANCER IN SITU		BORDER LINE		TOTAL	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Dispartition	17	25,4	10	38,5	27	2,-
Persistance	41	61,2	4	15,4	-	-
Evolution vers in cancer in situ	-	-	11	42,3	66	71,-
Evolution vers Invasion	5	7,5	-	-	-	-
Evolution vers un cancer invasif	4	5,9	1	3,8	-	-

N.B. - 60 % environ des cancers in situ restaient inchangés pendant une période de 1 à 8 ans.

DISPARITION DES LESIONS Il s'agit des lésions les plus limitées, à topographie externe sur le col.	CANCER IN SITU Nombre	BORDER LINE (cas limites) Nombre	TOTAL Nombre
Biopsie bien localisée : cependant, après biopsie on peut avoir un frottis négatif pendant 1 à 2 ans sans que l'on puisse parler de régression de la lésion	6	7	13
Terramycine : pourrait entraîner la régression de certains cancers in situ superficiels du fait de la desquamation abondante qu'elle provoque	7	2	9
Trichotine	2	-	2
Spontanée	2	1	3
TOTAL des lésions ayant régressé	17 KIS	10 cas limites	27 en tout

...

En fait sur l'ensemble des cas suivis par l'auteur il faut retenir 49 malades suivies 3 ans ou plus, pour lesquelles : 22 lésions ont persisté et 27 lésions ont régressé.

Okagaki a constaté chez 80 femmes ayant des dysplasies suivies sans biopsie (par la seule cytologie) une évolution dans 2 cas vers le cancer in situ (535).

Il est intéressant de noter qu'après électrocautérisation de diverses lésions atypiques du col, dans un groupe de 10 500 femmes, Peyton n'a pas observé d'évolution vers le cancer (556).

Green, qui a suivi de 1951 à 1962, 278 cancers in situ traités, dans 151 cas par hystérectomie et dans 127 par excision locale qu'il estime n'enlève la totalité de la lésion que dans 20 % des cas, trouve que l'absence d'apparition de cancers invasifs est un argument contre l'évolution possible du cancer in situ vers le cancer invasif (231).

Après étude topographique de 40 cancers in situ et cancers microinvasifs, ces derniers étant localisés dans la région 9-11 heures, Beyer (62) émet une hypothèse selon laquelle seulement les cancers in situ de la région 10 heures progresseraient vers l'invasion.

Josey (320) contrairement à Green trouve une évolution possible du cancer in situ vers le cancer invasif, même après conisation, après observation d'un cas suivi sur une période de 10 ans.

Jordan a noté la progression de 3 cas de cancers in situ vers le cancer microinvasif, en 15 mois à 5 années. Selon lui, il y aurait possibilité de distinguer des cancers in situ à potentiel plus ou moins évolutif, selon l'extension ou non en profondeur vers les glandes. De plus, un facteur infectieux chronique, tel que le trichomonas favoriserait le développement rapide du cancer in situ. Comme Koss, Jordan insiste sur les régressions provoquées les seules qu'il observe : 17 cas en tout, dont 10 par biopsie et 7 liées à des modifications d'ordre mécanique ou après antibiothérapie locale (oxytétracycline).
Selon Jordan, il faut distinguer séparément les dysplasies mineures (minor atypia) et les dysplasies majeures (major atypia), ces dernières lésions seulement pouvant progresser vers le cancer in situ.

Stern a suivi 130 femmes présentant des dysplasies de 6 mois à 9 ans, par frottis et biopsies multiples (684). Il note un taux de progression vers le cancer de 6,8 % par an, comparable au taux d'incidence du cancer. En fait ce taux est variable avec l'âge : - 12 % par an pour les moins de 45 ans ;
- 2 % par an pour les plus de 45 ans.
Par ailleurs, elle note un taux de régression des dysplasies de 32 à 38 % et un taux de récidive du même ordre.

Scott constate l'apparition d'un certain nombre de cancers, chez des femmes dont le premier examen montrait une dysplasie, mais l'intervalle d'étude étant court (1 à 2 ans) il s'agit plutôt de l'association des deux types de lésions (624).

...

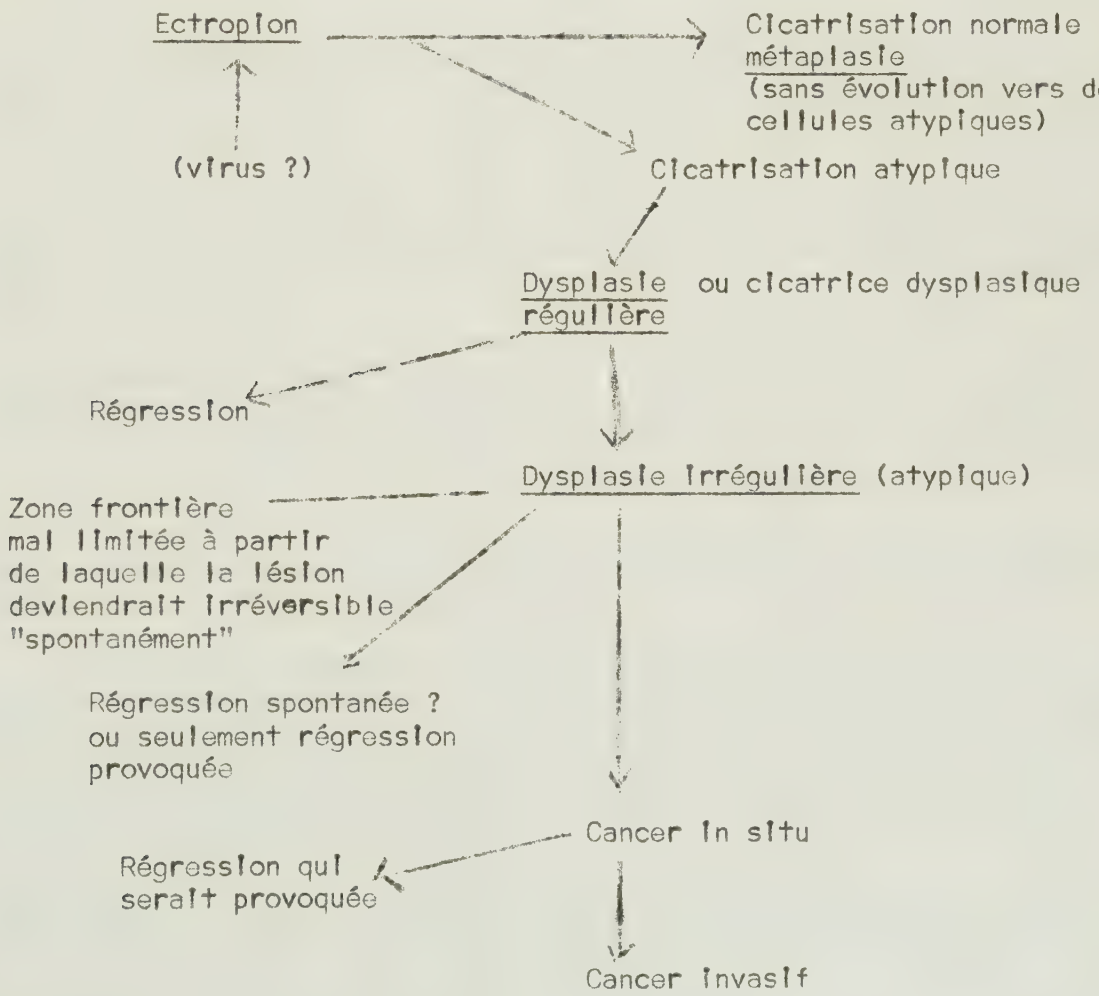
Pour Younge le traitement du cancer, au stade intra-épithélial, éliminerait les cancers invasifs du col utérin (792).

Lane (411 ou D-70), sur 41 frottis "atypiques" soumis ensuite à la surveillance note l'évolution dans 12 cas vers le cancer (était-il préexistant?).

De même, après cytodiagnostic, Ayre (45) conclut que dysplasies et cancers in situ sont des lésions qui persistent ou qui évoluent dans 2/3 des cas vers l'invasion.

Notons comme argument de filiation entre dysplasies-cancers in situ et cancers invasifs l'aspect des chromosomes étalés à la métaphase, d'après les études de Wakonig-Vaartaga (571). Dans les trois cas il y a anomalies, et entre cancer in situ et invasif les aspects sont identiques.

Coupez (121), en se basant sur des considérations histologiques, envisage l'hypothèse de filiation du cancer invasif par étapes successives qui peut être schématisée de la façon suivante :



...

Selon Ashley (30), il faudrait distinguer deux formes biologiques de cancer du col utérin : - une variante lente pouvant être précédée par le cancer in situ ;
- une variante à croissance rapide.

Simms parvient à une conclusion semblable, après avoir suivi des érosions du col avant l'apparition d'une dysplasie, d'un cancer in situ ou d'un cancer invasif qui peut être lente, stationnaire ou brutale (662).

Jeffcoate note l'apparition en un temps assez court, de l'ordre de 3 à 5 ans, à partir d'un examen cytologique négatif, de trois cancers invasifs du col utérin (305).

Varga note que 64 % des dysplasies, soit sont associées, soit progressent vers le cancer in situ ou invasif (732).

Richart (591) a étudié l'influence de la biopsie sur l'histoire naturelle du cancer in situ :-parfois régression immédiate ;
-parfois régression après un certain délai ;
-parfois modification de la topographie initiale de la lésion.

D'après Burghardt (99) certaines dysplasies ont une évolution similaire à celle des cancers in situ ; celles qui régressent seraient en fait des hyperprolifératıons non spécifiques.

Selon Novak (530), il faut distinguer dysplasie régulière (sans lien avec le cancer), dysplasie modérée, laquelle dans 20 % à 25 % des cas soit progresse vers, soit est associé à un cancer in situ, et dysplasie irrégulière dont association et évolution sont comparables à celles du cancer in situ.

Quant à l'évolution du cancer in situ, Novak admet les régressions spontanées ou provoquées et la progression vers l'invasion selon les estimations de : - Kottmeier : 25 % des cas après 5 ans ;
- Petersen : 22 % sur 5 ans et 33 % sur 9 ans.

Selon Kirkland ce seraient les cancers in situ caractérisés par certaines anomalies chromosomiques (karyotypes pseudodiploïdes) qui évolueraient vers le cancer invasif (358).

Tandis qu'au cours du dépistage mené au Canada (95) on est amené à admettre l'hypothèse de cancers invasifs non précédés par le cancer in situ, Mall (444) dit que tous les cancers invasifs passent par le stade in situ.

Par ailleurs, Mall (445) a suivi 100 dysplasies durant trois années et note : 40 régressions, 40 lésions se maintenant, et 8 progressions vers une forme plus sévère (cancer).

Kramer (394) a suivi la transformation de dysplasies en fonction du "traitement". Il note : - 50 régressions sur 80 cas après biopsie ;
- 17 régressions sur 28 lésions persistantes soumises à la cautérisation ;
- la transformation de 3 dysplasies non traitées en cancer in situ.

...

Fox considère l'évolution du cancer in situ et de la dysplasie sévère ensemble en notant la possibilité du développement d'un cancer invasif (195) D'autre part, sur un groupe de 278 dysplasies modérées, il note l'apparition de 164 dysplasies irrégulières ou cancers in situ et 3 cancers microinvasifs

Selon Liu (432 ou D-113) l'apparition d'un cancer chez une femme ayan auparavant un frottis négatif se fait au bout d'un intervalle moyen supérieu à 12 mois.

Il s'agirait de ces mêmes cancers à évolution rapide de Dunn (166). Ce groupe comprenant 15 % des cancers invasifs succéderait à une cytologie antérieure négative sans que l'on puisse observer d'étape intermédiaire (avec la périodicité actuelle des examens).

Green (238) évoque la possibilité de deux formes évolutives du cancer invasif en discutant la filiation ou non avec le cancer in situ.

Johnson (309) et (310) constate l'évolution possible de la dysplasie vers la régression ou la récidive.

Bauer, poursuivant ses études colpophotographiques sur 10 années cons tate l'évolution possible des "atypies épithéliales cervicales" vers le cancer ou leur régression (53).

Beato se base sur des études topographiques, et en particulier les rapports avec les "membranes muqueuses cervicales" pour déterminer le potentiel néoplasique d'une lésion (54) et ses rapports avec la métaplasie.

Schreiber conclut, après une étude colpophotographique d'un cas suivi pendant 4 années, à intervalles réguliers, qu'il existe des éléments en faveur du développement du cancer à partir de la transformation d'une ectopie en passant par une métaplasie indirecte (646).

Pour Coppleson, il existerait deux types de processus métaplasiques : un normal et l'autre atypique conduisant à une dysplasie à potentiel néoplasique (120).

Selon Wagner l'étude cytologique seule permet de suivre la régression de dysplasies, et leur progression vers le cancer in situ ainsi que celle du cancer in situ vers le cancer invasif (747).

Pour Curiel (135), si le temps de latence du cancer est plus lent chez la femme jeune, son développement à l'état invasif est plus rapide que chez la femme âgée.

Johnson schématise 4 types de voies possibles dans le développement du cancer invasif (11 ou D-148) :

- la plus fréquente, en 3 étapes :

Normal $\xrightarrow{1}$ Dysplasie $\xrightarrow{2}$ Cancer in situ $\xrightarrow{3}$ Cancer invas

1,4 à 42,3 % 25 à 37 %

...

- les 2 étapes suivantes :

Normal $\xrightarrow{1}$ Cancer in situ $\xrightarrow{2}$ Cancer invasif

cette voie serait plus fréquente ;

- la voie passant par les 2 étapes suivantes :

Normal $\xrightarrow{1}$ Dysplasie $\xrightarrow{2}$ Cancer invasif

- une voie à une seule étape :

Normal $\xrightarrow{1}$ Cancer invasif

selon le type de "spray carcinoma" de Schiller.

Selon Johnson le cancer in situ serait une évolution possible de la dysplasie en période de récidive (309).

Hall, qui a suivi 206 malades présentant des dysplasies par des examens tous les 3 à 6 mois sur des périodes de 1 à 14 ans, constate le développement du cancer in situ dans 11,6 % des cas et dans 29,1 % des cas lorsqu'il s'agissait d'une dysplasie sévère (253).

Lasserre (417) admet l'hypothèse de continuité cancer in situ et cancer invasif, la durée moyenne de passage se situant entre 13,17 et 20 ans. Environ 60 % des cancers in situ deviendraient invasifs.

Reagan (574) souligne le fait que les études évolutives des lésions préinvasives (dysplasies et cancer in situ) sont entâchées d'erreurs du fait de la surveillance fréquente par biopsies. Il accorde de la valeur aux études histologiques montrant des formes de transition. Par ailleurs il note des évolutions différentes des 3 types de dysplasie :
- mineure ; régresse chez 72 % ; persiste chez 19 % ; progresse chez 9 % (avis différent de Novak qui ne note pas de progression) ;
- modérée : régresse chez 44 % ; persiste chez 42 % ; progresse chez 14 % ;
- sévère : régresse chez 28 % ; persiste chez 56 % ; progresse chez 16 %.

Selon Marchant (447 b) le cancer invasif passerait par les stades de dysplasie et de cancer in situ. La dysplasie évoluerait par régression et récidive, le cancer in situ se développant lors d'une récidive. Le cancer in situ ne régresserait pas mais ne progresserait vers le cancer invasif que dans 60 % des cas.

Le travail de Fagnani (D-168) est basé sur une conception évolutive des dysplasies et du cancer in situ, et des lois de passage, permettant d'appliquer la loi de Poisson afin dévaluer la durée moyenne de ces lésions.

...

Pour finir nous indiquons un tableau des durées moyennes du cancer in situ selon quelques auteurs pré-cités :

		DUREE MOYENNE DU CANCER IN SITU
DUNN (166) 3,8 ans et très courte dans 15 % des cas	1967	8,1 ans et très courte dans 15 % des cas
FIDLER (182)	1968	13 à 20 ans dans 60 % des cancers in situ évoluant vers le cancer invasif
JORDAN (319)	1964	15 mois à 5 ans
PETERSEN (553 et 555)	1955 et 1961	12 à 14 ans

E - Facteurs étiologiques des lésions préinvasives du col utérin et du cancer invasif : Notion de Population à "Haut Risque"

Nous reverrons, au chapitre de théorie et de recherche, que de nombreux auteurs, américains en particulier, attribuent un rôle étiologique dans le cancer du col utérin au virus herpès type II (génital).

A ce facteur étiologique s'ajouteraient des facteurs favorisants ou des facteurs de "promotion".

Une population à "haut risque" vis-à-vis du cancer du col utérin serait une population exposée à ces différents facteurs, et pour laquelle les valeurs observées d'incidence et de Prévalence de ce cancer sont par conséquent élevées par rapport à la population générale (on trouve, au contraire des groupes de femmes pour lesquelles ces valeurs sont basses).

On conçoit l'intérêt de soumettre en priorité une population à "haut risque" pour le cancer du col de l'utérus à des examens réguliers de dépistage, ce qui permettra de détecter un nombre relativement important de lésions néoplasiques par le "screening" d'un groupe limité de personnes.

Mais il s'agit de reconnaître et de délimiter une telle population.

Trois méthodes principales peuvent être utilisées :

- en premier lieu, l'analyse de facteurs étiologiques, et de leur contage éventuel ;
- en deuxième lieu l'analyse de facteurs favorisants de type socio-économique, géographique ou technique par exemple ;
- en troisième lieu, la détection d'états-physio-pathologiques précurseurs de la maladie considérée et pouvant se traduire par un test simple : dosage chimique, frottis, etc...

Plusieurs auteurs ayant exprimé leur opinion vis-à-vis des problèmes que nous venons de soulever, seront considérés par ordre chronologique.

...

Rotkin (607) note que l'incidence du cancer du col utérin est élevée dans une population où le mariage se fait à un âge jeune, et rapporte ce phénomène à un risque plus élevé du cancer lorsque les premières relations sexuelles ont lieu entre 15 et 20 ans. Il émet ainsi l'hypothèse (d'une "particule" causale transmise lors du coït, obéissant à une période de latence parfois longue avant l'apparition d'une stimulation mitotique anormale.

Lane, prend l'argument que nous avons déjà considéré de l'incidence moindre du cancer du col chez la femme juive alors que l'incidence de la métaplasie desquamante est équivalente à celle des autres femmes, pour dire que la métaplasie est un phénomène sans lien avec la prolifération cellulaire atypique qui précède le cancer du col (410).

Selon Bret (91) le cancer in situ serait un aspect particulier, au sein du groupe des "dysplasies irrégulières", soumis aux mêmes facteurs favorisants, lesquels, lorsqu'ils disparaissent, entraînent une régression de la lésion.

Selon Campos (103) les facteurs socio-économiques seraient prépondérants dans la détermination d'une population à "haut risque" pour le cancer in situ et le cancer invasif : femme de niveau bas, d'hygiène précaire ayant une vie sexuelle précoce.

Selon lui, si l'incidence du cancer est plus élevée chez la femme noire ou indienne que chez la femme blanche en Amérique, il s'agirait plutôt d'un facteur socio-économique que d'un facteur racial. Il note, par ailleurs que le cancer in situ survient chez des femmes ayant eu au moins une grossesse.

Von Haam (743) note que le cancer in situ survient chez des femmes ayant en moyenne 3,05 enfants alors qu'un groupe contrôle n'en a que 2,45, et conclut ainsi que la parité influence l'incidence de cette atteinte.

Hopman (283) constate pour le cancer in situ un taux d'incidence six fois supérieur chez la femme non juive que chez la femme juive ; et pour le cancer invasif une incidence cinq fois supérieure, ce qui évoque un rôle favorisant de l'absence de circoncision.

D'après cet auteur la grossesse serait un facteur favorisant dans la mesure où elle est souvent suivie de cervicites chroniques. Lorsque celles-ci sont traitées l'incidence du cancer diminuerait: chez 10 000 femmes ayant subi une cautérisation, survenue de 2 cas de cancers (Cashman) seulement ;

- chez 18 563 femmes traitées pour cervicites, survenue ultérieure de 15 cancers seulement, alors que parmi 2 255 cancers du col on note que seules 33 femmes ont eu un traitement antérieur pour lésion cervicale (Saltzstein et Topçk) et Hopman.

L'étude de la mortalité sur 20 années de 13 000 religieuses au Québec fournit un argument en faveur du rôle indirect favorisant des grossesses sur l'incidence du cancer du col utérin. En effet, alors que l'on constate 12 morts par cancer de l'endomètre parmi ces religieuses on ne note aucun décès par cancer du col, alors que l'on s'attendrait à en observer 84 cas.

Sullivan (283) note que 75 % des femmes présentant un cancer in situ du col ont au moins 2 enfants.

...

Mungul (283), de même, note parmi ses sujets atteints de cancer in situ que toutes ont au moins 2 enfants.

Wahl (283) aussi trouve que 74,46 de ses cancers in situ ont eu plus de 2 grossesses.

Fruhling (199), ainsi que la plupart des auteurs déjà cités trouve que l'apparition de l'épithélioma intra-épithélial ou invasif est en nette relation avec la parité de la malade ou certains facteurs raciaux et ethniques. Cette constatation est basée aussi sur divers travaux :

"On sait que le cancer cervical invasif est exceptionnel chez la vierge, rare chez la nullipare et souvent associé aux inflammations et régénérations épithéliales qui accompagnent la grossesse et l'accouchement, surtout si l'état marital survient avant 20 ans. Il en est de même pour l'épithélioma intra-épithélial. Nous citerons en particulier Reagan et Hicks (1953) qui trouvent 11 % de nullipares et 89 % d'uni ou pluripares dans leur matériel ; Fennell (1956) 8,5 % de nullipares et 36,6 % de malades s'étant mariées avant 20 ans".

"Il est bien connu également que par rapport à la femme blanche, la femme noire américaine est plus fréquemment atteinte et à un plus jeune âge. Ainsi, Reagan et Hicks (1953) trouvent 1,6 % d'épithéliomas intra-épithéliaux chez 3 643 femmes blanches et 3,1 % chez 1 401 femmes noires. Ces proportions relatives se retrouvent sensiblement équivalentes en ce qui concerne les cancers invasifs : pour 100 000 américaines, 70 femmes noires et 32 blanches (Public Health Service). Pour Reagan et Hicks l'âge moyen de l'épithélioma intra-épithélial est de 43,2 ans chez la femme blanche et de 39,5 ans chez la noire, et celui du cancer invasif respectivement de 49,7 ans et 46,2 ans. La différence d'âge est comparable pour les deux races (3,7 et 3,5 ans)".

"Le cancer invasif du col est rare chez la Juive. Il en est de même du cancer intra-épithélial comme Scapier et coll. (1952) l'ont montré. La proportion est de 1 à 6 par rapport à la femme blanche non juive, proportion sensiblement égale à celle que trouvent Weiner et coll. pour le cancer invasif".

Liu (431), en comparant deux populations de femmes : celles présentant cancer du col, et un groupe témoin, trouve une différence significative entre le pourcentage de certains facteurs tels que le mariage à un âge jeune, les grossesses précoces et multiples.

De même, dans une série de 239 femmes ayant un cancer in situ ou des "atypies épithéliales précancéreuses" Wahl en Inde trouve 64,1 % mariées entre 13 et 16 ans, 71,9 % ayant eu leur premier enfant entre 14 et 19 ans et 12,5 % de nullipares (749).

Sedlis (652) considère que les femmes ayant des grossesses multiples et accouchant à l'hôpital municipal constituent une population à "haut risque" pour le cancer du col utérin.

Après une étude portant sur 297 cancers du col et un groupe témoin, Boyd conclut qu'il y a une corrélation de l'incidence avec le facteur du coït et non pas avec les grossesses (82).

...

Rappelons que Jordan affirme qu'un facteur infectieux chronique type Trichomonas favoriserait le développement rapide du cancer in situ. D'autre part, selon cet auteur la dysplasie mineure serait liée à des facteurs inflammatoires et hormonaux et ce seraient seulement les dysplasies majeures qui progresseraient vers le cancer in situ (319).

Stern trouve qu'environ 85 % des cancers trouvés parmi des femmes suivies en clinique surviennent pratiquement parmi les 1 % qui présentaient une dysplasie, cette lésion délimitant ainsi un groupe à "haut risque" pour le cancer du col (683 et 684).

Camplon (105 ou D-103) retient, parmi les critères permettant de limiter une population à "haut risque" :
- l'âge de début des relations sexuelles et leur fréquence ;
- la multiparité ;
- l'hygiène de la femme et du conjoint (en rapport avec des facteurs socio-économiques et ethniques) ;
- la présence de lésions inflammatoires ou dysplasiques.

Cristopherson note que l'incidence du cancer invasif est plus haute parmi les femmes de bas niveau socio-économique (D-81 ou 129).

Pour Naguib (D-82 ou 510) le terrain des cancers du col utérin serait similaire à celui des affections à Trichomonas, et en relation avec le mariage précoce et l'âge de la première grossesse, mais sans rapport avec le nombre de grossesses ou l'utilisation de moyens contraceptifs.

Aitken-Swan retient comme facteurs délimitant le groupe à "haut risque", le nombre de grossesses et le coït (5 ou D-102).

Koester évoque la relation entre circoncision et l'incidence basse du cancer du col chez la population juive (368).

Mais Kamal, qui a comparé deux populations différant par le facteur de circoncision conclut à l'absence de rôle de ce facteur dans le cancer du col (324). Cependant, on notera que cet auteur a étudié deux groupes à effectifs faibles.

Abou-Daoud parvient à la même conclusion en étudiant 140 femmes présentant un cancer du col utérin et 140 femmes contrôles, ces deux groupes étant composés de femmes musulmanes dont les partenaires sont circoncis et de femmes chrétiennes. Par contre il note le rôle de l'âge précoce du premier mariage et du niveau socio-économique bas (1 ou D-117).

De même Huber (284) note, dans une population africaine où la circoncision est pratiquée, l'incidence élevée du cancer du col qui serait en fait liée aux mariages précoces, à la fréquence des rapports et à l'hygiène sexuelle.

Stern, après avoir étudié l'influence de 20 variables sur l'initiation et la "promotion" du cancer conclut à l'importance du "comportement sexuel" c'est-à-dire de l'âge précoce des premiers rapports, de la circoncision et de la religion (683).

Terris évoque la relation du coït avec le cancer du col (701).

...

De même Rotkin tente de déterminer les caractéristiques sexuelles de la population atteinte de cancer du col utérin (608 et 609). Une population à "haut risque" serait caractérisée non pas par le nombre de grossesses mais par l'âge du premier coït situé autour de 15-16 ans, l'âge du premier mariage autour de 21 ans et la fréquence des mariages multiples.

Pour Hill l'incidence élevée du cancer du col parmi la population anglaise qui a atteint l'âge adulte à l'époque de la deuxième guerre mondiale témoigne du rôle d'un facteur infectieux ayant pu se propager mieux à cette période (263).

Une méthode de vérification de l'indice de transmission par personne, proposée par Voors permettrait de conclure avec un large intervalle de confiance au rôle d'un agent transmis dans le cancer du col utérin (744))

L'étude de l'incidence basse du cancer du col chez les femmes Amish, qui ont un taux de nativité assez élevé permettrait de mettre en évidence l'importance du rôle des partenaires multiples dans la propagation d'un facteur étiologique puisqu'il s'agit là d'une population strictement endo et monogame.

Revenons à la notion de liaison entre la parité et le cancer du col.

Elle est affirmée par Micholet (476).

Sablinska trouve un plus grand nombre d'accouchements et d'avortements chez une population présentant le cancer du col que dans un groupe contrôle (621).

Aresin trouve que l'incidence du cancer du col chez les multipares ayant eu deux grossesses ou plus est double de l'incidence d'une population générale (10 au lieu de 5 pour mille) (27).

Figge délimite une population à "haut risque" parmi les femmes à grossesses multiples et de niveau socio-économique bas (185).

Rouquette note, en dehors du niveau socio-économique bas, le rôle du type urbain de la population sur l'incidence du cancer du col : (611 b)

- aux U.S.A. : I = 0,47 pour mille pour une population urbaine ;
  I = 0,26 pour mille pour une population rurale ;
- en Suède : I = 2,26 pour mille dans une population urbaine ;
  I = 1,12 pour mille pour une population rurale.

De plus l'âge du premier rapport sexuel, l'âge de la première grossesse et le nombre de grossesses seraient des facteurs importants. Par contre, le rôle de facteurs hormonaux est mal déterminé bien que l'on sache qu'il existe une sorte d'antagonisme entre le cancer du sein et le cancer de l'utérus.

Il est intéressant de citer l'incidence relative plus élevée du cancer du col dans le groupe sanguin AB par rapport au groupe O (720). Ceci permet de mettre en valeur la précarité des conclusions hâtives de relation directe de cause à effet et incite à réfléchir à des relations subtiles qui peuvent se traduire par un groupe de facteurs apparents.

Selon Richart (593) l'appareil contraceptif intra-utérin n'augmente pas l'incidence des dysplasies ni leur taux de progression vers le cancer in situ (593).

...

Hammond considère que les femmes présentant une symptomatologie gynécologique, du type métrorragie ou leucorrhée, ont une incidence élevée de cancer du col utérin (D-140 ou 255).

Rotkin, notant l'importance de la corrélation de différents facteurs favorisant le cancer du col utérin construit une matrice de 7 groupes de 120 variables qui lui permet de conclure à l'existence de 2 groupes principaux d'influence : l'expérience sexuelle précoce et l'origine sociale, le pivot étant l'âge du premier coït (610).

Krajinovic évoque le rôle du mariage précoce et des relations précoces (393).

Lau (419) insiste sur le rôle de l'origine socio-économique basse, de la parité, du mariage précoce mais constate l'absence d'une influence de l'emploi des contraceptifs.

Parité et âge des premiers rapports autour de 16 ans, sont des facteurs évoqués par Lakhanpal (407).

Way insiste sur l'importance de "l'activité sexuelle" parmi les femmes présentant des cancers du col utérin (761).

Dunham passe en revue les différents facteurs influant sur l'incidence des cancers du col, en insistant sur le taux plus élevé dans les pays en voie de développement et parmi les populations urbaines (par rapport aux populations rurales d'un même pays). De plus il dit que le nombre de grossesses supérieur à 3 est en fait un facteur lié à l'âge du premier rapport sexuel (165).

C'est ainsi que la constatation de l'incidence élevée du cancer chez les femmes ayant plus de 3 enfants par Micholet (477 ou D-166) serait aussi à relier à l'âge du premier rapport.

L'étude de certaines populations bien caractérisées, de même type que les femmes Amish, permet de mieux cerner les facteurs favorisants du cancer du col.

L'incidence basse du cancer sur une île norvégienne où la monogamie est stricte et où l'on note des périodes d'interruption des rapports sexuels alors que le niveau socio-économique est bas semble en relation avec un facteur de type infectieux (187 ou D-156).

De même l'on pourrait évoquer un facteur tel que la monogamie stricte pour expliquer l'incidence basse du cancer du col dans une population indienne d'Amérique pour laquelle le niveau socio-économique est bas, le mariage précoce et le nombre d'enfants élevé (69 ou D-142). En fait, nous verrons que Scott fournit une explication différente.

La promiscuité sexuelle plutôt que l'âge précoce de début des rapports sexuels devrait être évoquée pour expliquer l'incidence élevée du cancer parmi une population américaine de prisonnières comprenant de nombreuses prostituées (481).

...

On ne saura trop insister sur l'incidence élevée du cancer in situ parmi les femmes présentant une dysplasie : 22 fois plus importante que celle d'une population normale selon Johnson (310). Le cancer in situ se développerait dans 29,1 % des dysplasies sévères selon Hall (253).

Scott explique la prévalence basse du cancer du col chez l'indienne d'amérique par l'âge plus tardif de la première grossesse, alors que l'âge des premiers rapports est précoce, du fait d'une stérilité transitoire (636 ou D-187). Il s'agirait ici d'un argument en faveur d'un facteur hormonal sinon causal du moins favorisant le cancer du col (636).

Naib a effectué des travaux importants tendant à prouver sinon une influence directe de l'infection herpétique par le virus type II (responsable de lésions génitales) du moins une corrélation indirecte de cette infection avec l'incidence des dysplasies et du cancer. En effet, parmi 245 femmes présentant une telle affection herpétique l'incidence des dysplasies est de 23,7 % alors qu'elle est dix fois plus basse parmi un groupe témoin (D-186).

L'influence des méthodes contraceptives sur l'incidence des lésions préinvasives et le cancer invasif du col est un problème important auquel nous avons déjà vu que plusieurs auteurs répondent par la négative.

De Brux a effectué des travaux importants concernant ce problème.

Dans une première étude concernant les lésions cervicales induites par les oestro-progestatifs de synthèse à dosage élevé, chez 11 000 femmes (150 b) il note : - une augmentation du nombre des atypies mais non celui des carcinomes du col dans un pourcentage égal à celui de la gravidité ;

- la moitié des lésions suspectes s'améliorent sans toujours disparaître complètement, les autres stagnent ou s'aggravent, mais aucun critère histologique ou cytologique ne permet d'en prévoir l'évolution au delà de 12 mois.

Cependant lors de travaux plus récents concernant des femmes soumises aux oestro-progestatifs à dosage inférieur, De Brux ne constaterait plus d'augmentation des atypies (travail non publié).

Pour terminer notons que selon Kolstad (379) le dosage du 6 P gluconate deshydrogénase dans le fluide vaginal permettrait de délimiter une population haut risque.

F - Efficacité des Campagnes de Dépistage

Selon Boyes et Fidler (84 ou D-35), la campagne de dépistage en Colombie Britannique a permis une réduction de l'incidence du cancer invasif de 30,5 % en 5 ans (0,28 pour mille en 1955 et 0,20 pour mille en 1960). Parallèlement on noterait une augmentation de l'incidence des cancers in situ.

Graham constate lors du dépistage continu non seulement une augmentation de la proportion des cancers in situ diagnostiqués parmi les cancers mais à l'intérieur du groupe des invasifs une augmentation du pourcentage des stades les plus accessibles au traitment, ce qui expliquerait une diminution de la mortalité par cancer du col utérin (problème que nous n'aborderons pas en détail dans cette étude). Ainsi à l'Institut Roswell le pourcentage des stades I et II est passé de 20 % en 1930 à 60 % en 1952 (225).

...

Pshenichnikova, après une vingtaine d'années d'examens gynécologiques annuels constate une réduction d'un facteur multiple 4 des tumeurs néoplasiques des voies génitales (561 ou D-41).

Une étude pilote concernant 20 000 femmes permet à Prudente (560 ou D-57) d'observer un taux de réduction des stades III et IV du cancer invasif de 65 % à 30 %.

Une campagne de dépistage concernant les femmes de plus de 30 ans soumises à un examen cytologique tous les trois ans a permis à Handy d'observer une augmentation de l'incidence du cancer in situ et une diminution de celle du cancer invasif, alors que la mortalité par cancer du col utérin diminue (259).

Dans un dépistage cytologique et colposcopique allant de 1954 à 1964, Hilfrich trouve une augmentation des taux du cancer in situ et du cancer microinvasif et du cancer invasif stade I, alors que celle du cancer stade III diminue (262 ou D-64).

Selon Lundin (435), le meilleur argument en faveur de l'efficacité du dépistage est la variation des stades de cancers trouvés, au profit du stade I.

La pratique d'examens cytologiques sur une période de 11 années, par des examens périodiques annuels lui permet de trouver :

- une diminution du taux des cancers invasifs de 22,7 % ;
- une augmentation du taux des cancers stade I, passant de 30 % (époque "précytologique) à 50 % (lors de la cytologie) ;
- une diminution du taux des stades II à IV, de 43 %.

En tenant compte de l'existence de formes évolutives rapides (brûlant les étapes), Ashley (30) affirme que le dépistage n'éliminera pas la mortalité par cancer du col utérin.

Hammond se base sur une réduction du taux de mortalité par cancer du col entre 1931 et 1963 pour dire que le dépistage des lésions du col a été efficace aux Etats Unis (254).

Cependant de nombreux auteurs, tels Flamant et Campion (105) reconnaissent que l'influence du dépistage sur une baisse de la mortalité par cancer du col n'est pas encore évidente. Par contre, ils affirment la valeur de la diminution de l'incidence des cancers invasifs en même temps qu'il y a augmentation de celle du cancer in situ.

Ces constatations se vérifient même au sein d'une population générale, telle que celle du registre de Californie pour laquelle la proportion des cancers in situ et des cancers invasifs limités a augmenté entre 1950 et 1960 (430).

L'efficacité du dépistage entre 1943-1947 et 1953-1957, à Montréal, serait confirmé par l'augmentation de la proportion des stades I (de 41 % à 61 %) et par l'augmentation des survies à 5 ans (95 ou D-120).

MacGregor note la diminution des cancers cliniques au cours du dépistage de 56 000 femmes (437 ou D-132).

...

Selon Worth et Fidler, le dépistage pourrait permettre de réduire de 85 % le nombre de cancers invasifs du col utérin. Ils observent, entre 1955 et 1965 un passage du taux d'incidence du cancer invasif clinique de 0,28 pour mille à 0,15 pour mille (D-119).

Cependant si Green reconnaît une augmentation de l'incidence du cancer in situ lors du dépistage il nie l'influence de celui-ci sur une diminution de l'incidence du cancer invasif. Il compare la baisse d'incidence du cancer invasif du col observée en Colombie Britannique à la baisse "spontanée" (dont il n'analyse pourtant pas les facteurs) à Auckland (238).

Selon Robertson (60 ou D-137) il faudrait un temps d'observation assez long afin de pouvoir juger de l'éventuelle réduction de l'incidence du cancer invasif liée au dépistage.

Cette observation serait d'autant plus vraie pour une éventuelle diminution de la mortalité par cancer du col. Ainsi, sur une période de dix années, Ahluwalia ne note pas encore de réduction du taux de la mortalité en Colombie Britannique (4).

Sall constate, en 7 ans de dépistage, une diminution de l'incidence des cancers invasifs et une augmentation de celle des cancers in situ (624 ou D-138).

Burns a pu constater dans un dépistage local, de 1947 à 1963, une diminution de l'incidence du cancer invasif (101 ou D-139).

Selon Hulme, ce serait parallèlement à l'amélioration des techniques de dépistage que l'incidence du cancer in situ a augmenté régulièrement de 1949 à 1962, dans l'Etat du Connecticut, alors que parallèlement l'incidenc du cancer invasif a légèrement baissé. (293 ou D-149).

De même que Campion, Lasserre (417) affirme que le résultat des campagnes de dépistage se juge sur la diminution de la fréquence des cancers invasifs alors que celle du cancer in situ augmente, et qu'il n'y a pas encore moyen de mettre en évidence une diminution de la mortalité par cancer du col (se rappeler que le taux moyen de passage du cancer in situ vers le cancer invasif est de 20 ans).

Selon Marshall (452 ou D-143) l'incidence du cancer invasif du col d'une population soumise à un dépistage répété atteindrait un chiffre constant de 0,3 pour mille.

Wynder dit, en se basant sur le rapport annuel de 1963, qu'il y aurai une baisse de la mortalité par cancer du col aux Etats Unis (11 ou D-148).

Pour terminer ce paragraphe l'on doit admettre que l'efficacité réel le des campagnes de dépistage du cancer du col utérin se jugera dans les années à venir.

G - Conclusion

Concluons ce chapitre concernant l'épidémiologie du cancer invasif du col utérin par un schéma détaillé de sa morphogénèse, qui nous permettra de mieux comprendre l'évaluation des facteurs favorisants et la conséquence du dépistage et des mesures consécutives, dans la mesure où l'on admet l'hypothèse de filiation.

...

SCHEMA DE LA MORPHOGENESE DU CANCER DU COL

(selon l'hypothèse de FILIATION de Coupez (121))

Notion de
(- âge moyen de survenue
(- durée moyenne des différentes lésions
(- régressions spontanée ou provoquée
(- récidive

Régression "provoquée"
(- terramycine
par (- trauma
(- ponction biopsie

Cicatrisation normale par métaplasie

cicatrisation atypique

Régression "spontanée"

Régression spontanée

Récidive possible

Ectropion → cicatrice leucoplasiforme → dysplasie irrégulière → cancer in situ → cancer invasif

dysplasie régulière

superficiel

avec envahissement des glandes → micro invasif → invasif macroscopique

Facteurs d'initiation

VIRUS ?

1) pas de travaux citant sa recherche dans l'ectropion (dans cette bibliographie)
2) pas de preuves formelles de son rôle ches le sujet ayant un "cancer du col"
   - l'herpès a été trouvé mais associé à l'infection gonococique
   - on a trouvé des particules virales dans les cellules épithéliales lors du cancer in situ et du cancer invasif mais elles existent aussi dans les cervivites chroniques
3) Réactions sérologiques positives au virus herpétique type 2 chez 83 % des femmes présentant un cancer invasif du col (RAWLS)

âge moyen de survenue dysplasie

âge moyen de survenue du cancer in situ

âge moyen de survenue

Durée moyenne des dysplasies

Durée moyenne du cancer in situ en y incluant ou non les dysplasies irrégulières

Facteurs de promotion ?

D'après ce tableau, il existerait 2 formes de cancer in situ :
- cancer in situ superficiel : régression possible
- cancer in situ "profond" (atteintes glandes) : pas de régression.

V - ASPECTS THEORIQUES ET RECHERCHES CONCERNANT LE CANCER DU COL UTERIN ET SES LESIONS FRONTIERES

A - Voies nouvelles des techniques de dépistage et de diagnostic

1 - Etudes cytologiques

1° Techniques nouvelles de prélèvement :

— Le frottis habituel pourrait être amélioré dans certains cas :

- par l'utilisation d'oestrogènes si le frottis est atrophique (Roucuzzi : 1968 : 604) ;
- par l'application de trypsine sur la lésion permettant de doubler la quantité de cellules exfoliées avec apparition de cellules des couches profondes (Kiricuta : 1968 : 351) ;

— L'irrigation vaginale, permettant un prélèvement cytologique pratiqué par la femme elle-même a été proposée par Davis (139).

La femme reçoit un trousseau contenant une lettre directrice et une pipette en plastique à l'aide de laquelle elle injecte un liquide (15 à 20 cm3) puis l'aspire avec un contenu cellulaire d'origine vaginale et cervicale. La composition du milieu est étudiée pour éviter la cytolyse et permettre le retour au laboratoire par la poste.

Davis a effectué en 1963, 6 801 envois permettant l'obtention de 4 847 frottis satisfaisants (on note cependant 203 frottis insatisfaisants).

En 1965, un nouvel envoi aux 4 847 femmes ayant répondu de façon positive au premier envoi de 1963, permettait l'obtention de 3 267 frottis valables.

Lors de cette étude l'efficacité de la technique et le taux des faux négatifs n'ont pas évolués. Cependant deux éléments importants sont à signaler :

- un taux des cancers diagnostiqués chez des femmes asymptomatiques : . en 1963 : de 7,8 pour mille (prévalence) ;
  . en 1965 : de 4,- pour mille (incidence sur 2 années)
- un taux de participation important :
  . en 1963 : de 78 pour cent ;
  . en 1965 : de 74 pour cent (2ème dépistage).

En 1967, Reagan (576) effectue une étude comparative de la technique d'irrigation vaginale pratiquée par le médecin et des frottis obtenus à l'aide d'une spatule au niveau de l'exocol et par aspiration au niveau de l'endocol, chez 1 500 femmes. Il conclut que l'irrigation vaginale est une technique dont l'emploi dans les campagnes de dépistage est limité du fait du taux élevé d'échantillons insatisfaisants ; d'un taux important de "faux négatifs" correspondant à des lésions préinvasives ; de sa difficulté d'application chez les couches socio-économiques défavorisées. Cette méthode

...

serait surtout valable pour la femme préménopausique chez laquelle elle permet d'obtenir une assez grande quantité de cellules, alors que chez la femme post-ménopausique la quantité de cellules est insuffisante.

Nous reviendrons sur le problème des faux négatifs dans le chapitre consacré aux campagnes de dépistage.

De même en 1967, Anderson et Gunn (20) effectuent une étude comparative, chez 4 494 femmes, de l'irrigation vaginale, cette fois-ci obtenue par la malade elle-même, et du frottis pratiqué par le médecin à l'aide d'une spatule. Ils constatent d'une part que l'irrigation donne lieu à 12,5 % de résultats insatisfaisants nécessitant la répétition de l'examen. D'autre part, seulement 88 % des dysplasies sévères, des cancers in situ et des cancers invasifs diagnostiqués par le frottis à la spatule étaient mis en évidence par la technique d'irrigation. Cependant, ces auteurs concluent à l'utilité de l'irrigation vaginale pour le dépistage du cancer chez les femmes n'ayant pas la possibilité de subir des contrôles médicaux réguliers.

Par rapport à Anderson, Ryan (617) trouve une proportion de "faux négatifs" par la technique d'irrigation encore plus élevée par comparaison au frottis pratiqué à l'aide d'une spatule. En effet, parmi 50 femmes asymptomatiques ayant un frottis à la spatule positif, il trouve à l'irrigation 15 cas négatifs ; de plus, dans les 35 autres cas les cellules anormales sont en moindre abondance.

En 1968, Lachapele, en France, (403) n'obtient pas un taux de participation avec la technique d'irrigation vaginale aussi favorable que celui obtenu par Davis aux Etats-Unis. En fait, ce taux varie selon le groupe de femmes auquel les pipettes sont adressées : 21,5 % dans un groupe n'ayant eu aucune information préalable ; 44 % dans un groupe où des médecins se sont chargés de la distribution des pipettes ; 80,7 % dans un groupe de femmes informées ; 100 % dans un groupe de femmes se soumettant régulièrement à des examens de santé.

Au Danemark, en 1969, Koch (366) constate un taux de participation de 85 % obtenu après un premier envoi postal et maintenu après deux nouveaux envois faits à trois ans d'intervalle (ceci chez 10 800 femmes de 30 à 45 ans). D'autre part, selon Koch, la méthode permet 95 % de diagnostics corrects quand il s'agit de cancers invasifs et 80 à 95 % quand il s'agit de cancers in situ.

— Un aspirateur endocervical constitué d'un manche avec anneaux, dont l'extrémité permet l'entrée dans le canal cervical, ainsi que d'un piston, est proposé en 1968 par Karlher (331). L'avantage de cet aspirateur avec lequel l'auteur a obtenu 200 échantillons endocervicaux serait de permettre un prélèvement des cellules de la zone de transition endocervicale où se localise le plus souvent le cancer in situ. Ainsi dans plusieurs cas de cancer in situ cet aspirateur aurait permis de trouver des cellules typiques de la lésion alors que la cytologie de l'exocol ne montrait que des cellules dysplasiques.

...

— Un appareil permettant à la fois un frottis par abrasion et par aspiration est proposé par Ayre en 1970 (44). Il s'agit d'un tube en polyéthylène comportant une extrémité en cône avec six aspérités permettant de curetter et trois ouvertures permettant d'aspirer. Un gel composé contenu au niveau de l'extrémité permet de conserver les cellules. Cet appareil peut être utilisé par la femme elle-même, avec un taux de faux négatifs qui serait nul pour le cancer invasif et de l'ordre de 5 % pour le cancer in situ.

— Une éponge en plastique reliée à un fil tracteur permettant de la retirer et d'effectuer 2 frottis sur 2 lames est proposée comme méthode d'autoprélèvement cytologique sans lavage par Kiricuta (353). L'envoi d'une enveloppe en plastique contenant les 2 lames et le curriculum doit être fait le jour même de l'examen. Cette méthode permet d'observer en moyenne 90 000 cellules par lame.

2° Possibilités d'automatisation de l'examen cytologique au cours du dépistage du cancer du col de l'utérus et des lésions frontières.

En envisageant des campagnes de dépistage massives on est tenté d'avoir recours à une méthode permettant l'analyse d'un maximum de cellules (ou de lames) en un minimum de temps.

C'est ainsi qu'on a été amené à envisager l'emploi d'ordinateurs afin de sélectionner les lames "anormales" que le cytologiste pourra analyser par la suite. Cependant une telle analyse suppose l'utilisation de paramètres univoques.

Ce sont, en particulier des auteurs aux Etats-Unis, qui ont publié des analyses critiques de l'utilisation de machines électroniques pour la détection du cancer du col utérin.

En 1965, Nadel (509) publie une étude concernant les résultats obtenus avec l'appareil CYDAC, cytophomètre relié à un appareil d'analyse électronique, permettant l'examen de 30 cellules par heure. La programmation semble insuffisante malgré les paramètres de taille cellulaire, d'absorption lumineuse et de contenu en ADN puisqu'on lit comme "positif" ce qui correspond en fait à des agrégats de leucocytes, témoins d'un cancer invasif avancé mais absents en cas de cancer in situ, lesquels donnent lieu alors à des "faux négatifs". De plus, la programmation semble inadéquate pour les frottis habituels et serait mieux adaptée à l'étude de cellules séparées.

En 1966, Iverson (301) parvient à la même conclusion concernant l'utilisation du paramètre de taille cellulaire qui permet de détecter comme positifs les frottis comportant des agrégats de leucocytes mais sans que l'on puisse affirmer l'existence ou non de cellules malignes.

De façon semblable, en 1966, Vaillant et Richart, en étudiant les résultats d'analyse d'irrigations vaginales selon l'appareil de Ladinsky, trouvent dans 150 cas de cancers invasifs une

...

distribution "typique" bimodale liée en fait à la présence de leucocytes ou de trichomonas. Mais dans l'étude de 90 cancers in situ et de 25 dysplasies le pourcentage de "faux négatifs" était élevé : de 44 % dans le premier cas ; de 60 % dans le deuxième.

En 1967, Dawson (142) dit qu'un ordinateur utilisant des paramètres multiples et fournissant les résultats sur un film 35 mm permet la détection de cellules malignes.

En 1967, Boddington (72) décrit un appareil pour analyse automatique de frottis cervicaux.

En 1967, Ryan (618) fournit les détails d'un programme pour appareil électronique permettant l'analyse de 326 333 frottis du col utérin.

Selon les travaux de Koening (367), avec le spectrophomètre RCS, en 1968, la technique de prélèvement cytologique conditionnerait le pourcentage d'erreurs de lecture de l'appareil. Ainsi, l'irrigation vaginale permettant l'obtention de 70 % d'échantillons qui peuvent être "lus" selon la technique RCS, donne un pourcentage élevé d'erreurs : 50 % parmi des cancers connus. Par contre, le frottis par abrasion qui malheureusement ne permet l'obtention que de 45 % d'échantillons "lisibles", sélectionne parmi ceux-ci 35 % de la population comprenant 85 % des femmes atteintes de cancer. Le problème consisterait à obtenir des frottis par abrasion utilisables par l'appareil RCS.

En 1968, une étude de 200 spécimens selon un appareil comprenant microscopie et ordinateur (67) permet la détection de cellules suspectes dont le noyau a un diamètre supérieur à 12 microns.

Selon les travaux de Rimmer (599) en 1968, la taille nucléaire serait le seul paramètre valable de dépistage automatique du cancer du col de l'utérus.

Wied, en 1968, (772) étudie un système d'analyse intracellulaire (TICAS).

En 1968, Davis (140) détermine le caractère de profil de volume cellulaire (CVP +) de spécimens d'irrigation prélevés chez 194 femmes et analysés selon un appareil permettant l'examen de 100 000 cellules par minute. Les résultats sont les suivants :

- 14 % de CVP + dans les cercivites chroniques ;
- 55 % de CVP + dans les dysplasies ;
- 85 % de CVP + dans les cancers, comprenant :
  - . 79 % CVP + dans les cancers in situ et
  - . 93 % CVP + dans les cancers invasifs.

En 1969, Gusberg publie une étude comparative de la classification de 607 frottis examinés par des cytologistes, selon la

...

technique habituelle et examinés par un ordinateur. Les prélèvements cytologiques sont effectués à l'aide d'une spatule en plastique dont l'extrémité ayant servi à recueillir les cellules est plongée dans un récipient en polyéthylène contenant 10 ml d'isopropanol permettant l'obtention, au laboratoire, d'une suspension cellulaire adéquate pour l'appareil NRA utilisé qui permet un classement selon trois catégories : normal; anormal ; matériel insuffisant. Ainsi que Koenig, Gusberg parvient à la conclusion que le taux de faux négatifs est dû principalement à la technique de prélèvement des cellules, qui, lorsqu'elle est utilisée de la même façon pour un examen classique par un cytologiste donne un pourcentage encore plus élevé de faux négatifs.. Le principal défaut lié à l'appareil lui-même serait le pourcentage élevé de spécimens classés comme "matériel cellulaire insuffisant".

Ladinsky, dont nous avons vu que Richart utilise l'appareil électronique, publie en 1970 (405) une analyse de la distribution du volume cellulaire dans la détection du cancer utérin.

Finkel, en 1970, (183) passe en revue les différents appareils de détection cytologique automatisés et les auteurs qui les testent.

En 1970, Wied (773) préconise l'application d'un ensemble de paramètres mathématiques pour la différenciation des cellules normales et pathologiques par les systèmes automatisés.

En 1970, Kishigami et Ishiyama utilisent un appareil électronique mesurant la taille et la densité nucléaires. Kishigami a examiné 1032 frottis vaginaux grâce à cet appareil et note l'absence de faux négatifs (360). Mais par contre il y aurait 25 % de faux positifs liés aux agrégats de leucocytes.

Selon Ishiyama (299), l'évaluation de la surface nucléaire avec le rapport nucléo-cytoplasmique et la densité nucléaire (proportionnelle à la quantité de chromatine) permettrait un cytodiagnostic électronique valable.

3° La culture in vitro de cellules provenant d'un cancer in situ ou d'un cancer invasif permettrait de confirmer leur nature néoplasique et montrerait dans ces deux cas une évolution cellulaire identique, selon les travaux de Glatthaar en 1949 (213 b) et de Moore en 1954 (488 b).

En 1966, Kirkland préconise la culture dite "tissulaire" (en fait culture de cellules) comme moyen de diagnostic différentiel entre dysplasies et cancer in situ.

4° L'analyse du contenu nucléaire est à la limite des techniques de cytologie et d'histologie

Cette analyse au moyen de techniques nouvelles est appelée à se développer dans la mesure où le mécanisme exact du processus

...

néoplasique, qui semble passer par une modification nucléaire, sera connu.

A ce jour plusieurs études semblent intéressantes :

a) L'étude du volume nucléaire :

Hillemanns (270), en 1968, utilise un appareil "TGZ" pour mesurer le volume nucléaire des cellules des dysplasies, du cancer in situ et du cancer invasif. Il met en évidence un noyau volumineux à la fois dans le cancer in situ précoce et dans le cancer invasif. Cependant, juste avant l'invasion il existerait une réduction du volume nucléaire dans les cancers in situ. De plus, il existerait une augmentation du cytoplasme cellulaire juste avant l'invasion stromale (272).

b) Etude de la modification du contrôle mitotique :

En 1963, Golzman (219) détermine un "Index mitotique" (rapport du nombre de mitoses au nombre de cellules dans l'épithélium cervical). Cet Index augmente dans les néoplasies. En effet, il est de 0,3 à 2 pour mille dans l'épithélium normal ; de 3 à 10 pour mille dans le cancer in situ ; de 10 à 30 pour mille dans le cancer invasif. Parallèlement l'auteur constate que la topographie des mitoses se déplace, n'existant plus seulement dans la couche basale, mais aussi dans les couches intermédiaire et superficielle

De la même manière, en 1968, Hillemanns (271) note qu'il est intéressant d'avoir un coefficient "d'activité de division", donné par le rapport entre nombre de mitoses et nombre de cellules par unité de surface. Cette activité mitotique, plus élevée dans le cancer invasif que dans le cancer in situ, pourrait être liée à l'existence de divisions amitotiques. Cependant le nombre absolu de mitoses serait plus élevé dans le cancer in situ, le rapport inférieur étant lié à l'existence parallèle d'un "nombre critique" élevé de cellules par unité de surface qui serait nécessaire à l'infiltration débutante.

La durée relative des différentes phases de la mitose serait aussi un facteur important, variant dans les lésions néoplasiques.

Lerch, en 1967, (594), évalue un coefficient de corrélation proportionnel au temps passé dans les quatre phases de la mitose par les cellules normales, dysplasiques et des cancers in situ (par cinématographie en cultures cellulaires). Il trouve que la prophase et la télophase sont plus courtes, pour les cellules dysplasiques et néoplasiques, que pour les cellules normales. Selon lui, le coefficient de corrélation des cellules néoplasiques diploïdes et non encore aneuploïdes suggère l'existence d'une altération progressive du contrôle de la mitose qui serait ultérieurement responsable des anomalies morphologiques. Cette absence de contrôle augmenterait la sensibilité des cellules aux accidents mitotiques qui aboutiraient au nombre anormal de chromosomes que l'on retrouve dans le cancer du col épithélial.

Selon Atkin, en 1967, (32), dans les régions de cancer in situ et de cancer invasif à croissance rapide la télophase prolongée serait responsable d'un aspect condensé de la chromatine fréquemment retrouvé à l'interphase.

...

c) L'analyse chromosomique

Plusieurs auteurs ont étudié les anomalies de nombre et de morphologie chromosomiques dans les dysplasies, le cancer in situ et le cancer invasif. Le plus souvent, après prélèvement ils effectuent un examen direct des chromosomes étalés à la métaphase selon la technique de l'écrasement ("squash method").

En 1956, Morlcard (490) étudie un type de cancer in situ, avec prolifération intense, comportant dans 50 % des métaphases, une précession chromosomique (anomalie de position des chromosomes), et dans 10 % une polyploidie (anomalie du nombre des chromosomes).

En 1961, Spriggs (677) recherche des anomalies chromosomiques caractéristiques du cancer in situ, et trouve dans cinq cas l'existence soit d'une tétraploidie soit d'une aneuploidie. De plus, dans deux cas comportant une microinvasion il retrouve des chromosomes "marker".

En 1964, Atkin (31), après observation de 87 cas de cancer in situ et de 24 cas de cancer microinvasif, note la fréquence de la polyploidie, avec tétraploidie ou aneuploidie.

Richart, en 1964, (584), note pour cinq cas de cancer in situ du col utérin, que les anomalies de nombre et de morphologie chromosomiques sont instables en culture cellulaire, puisqu'au bout de quatre passages les cellules redeviennent diploïdes avec un caryotype normal.

En 1965, Boddington (71), après étude de huit "dysplasies" et cancers in situ du col trouve dans tous ces cas une anomalie du nombre des chromosomes et de leur morphologie.

En 1965, Wakonig-Waartaga (750) conclut de l'étude de 45 cancers in situ et dysplasies qu'il existe une aneuploidie surtout dans le cancer in situ. De plus, il constate pour quatre cancers in situ une variation morphologique des chromosomes par rapport à la classification de Denver. L'auteur insiste sur la valeur de l'analyse chromosomique dans le diagnostic précis des lésions préinvasives.

Ce même auteur, dans une étude parallèle de 4 dysplasies, de 22 cancers in situ et de 35 cancers invasifs constate l'intérêt de l'étude du type diploïde (2 N) ou hyperdiploïde (de type 2 N + 1) des métaphases. Alors que la fréquence de l'aspect diploïde est observée de façon similaire dans les cancers invasif et in situ (de l'ordre de 10 %), elle est plus élevée dans les dysplasies (37 %) et permettrait ainsi de différencier lésion dysplasique et cancer in situ (751). Dans les métaphases comportant (2 N + 1) chromosomes, le nombre le plus souvent retrouvé, pour les dysplasies serait de 45 à 55 ; pour le cancer in situ de 75 à 95 ; pour le cancer invasif de 41 à 45.

En 1966, Richart reprend ses études chromosomiques en culture cellulaire, pour noter dans 14 cas de dysplasies et de cancers in situ l'absence d'anomalies, ce qui semble affirmer le peu d'intérêt de cette sorte d'étude caryologique (592).

...

En 1966, Kirkland insiste sur la valeur des études chromosomiques pour différencier dysplasies et cancers in situ (357). Après un travail portant sur 124 dysplasies et cancers in situ et 87 cancers invasifs, Kirkland parvient à une conclusion similaire à celle de Wakonig-Waartaga : les métaphases dans les dysplasies se font surtout selon le mode diploïde alors que l'hétéroploïde est fréquente dans les lésions néoplasiques, de type proche de la tétraploïdie pour le cancer in situ, et de type proche du mode diploïde pour le cancer invasif (359 et 356).

D'autre part, selon Kirkland (358) seulement 31 % des cancers in situ évolueraient vers l'invasion, et ces lésions évolutives seraient celles présentant un nombre de chromosomes pseudodiploïde.

Atkin (33), en 1967, note dans quatre cancers du col utérin, en plus de l'anomalie de nombre chromosomique (44, 47, 48 et 77) des anomalies morphologiques "stem like".

En 1967, Fischer (186) retrouve dans quatre cancers in situ le même genre d'anomalies chromosomiques que celles du cancer invasif.

Auersperg (35), en 1967, après étude chromosomique de 20 cols normaux, de 16 dysplasies et de 16 cancers in situ, constate dans le premier cas un caryotype normal de type diploïde ; dans le deuxième, six anomalies de nombre et deux anomalies de structure ; et dans quinze des seize cas de cancer in situ, au moins une de ces deux anomalies. De plus, il note un "marker" chromosomique similaire dans trois cas de dysplasie et un cancer in situ.

En 1967, Delleplane et Russo publient un travail important concernant la "méthode caryologique (ou de l'écrasement) dans le diagnostic du carcinome intra-épithélial du col utérin" (152), d'après une expérience portant sur 180 cas de carcinome pré-clinique du col de l'utérus.

"Cette communication veut attirer l'attention sur l'importance de la méthode caryologique dans la différenciation du véritable carcinome pré-invasif du col utérin des lésions pseudo-carcinomateuses ou carcinomimétiques, dans les cas où il n'est pas possible de résoudre la question du diagnostic par l'examen histologique". En effet.."la rencontre de noyaux typiques A ou B (selon Caspersson et Santesson), étant tout à fait indicative pour la présence d'une forme néoplasique (même pré-invasive), élimine toute perplexité diagnostique et permet de cataloguer de façon juste la lésion examinée... puisque ces éléments ne sont pas présents dans les lésions carcinomimétiques".

Ainsi "sur 15 cas où le diagnostic histologique faisait des réserves sur l'existence possible d'un carcinome intra-épithélial, quatre d'entre eux (26,5 %) présentaient au moment de l'examen caryologique des noyaux A ou B, en raison de quoi les lésions étaient définitivement classées parmi les formes néoplasiques (Macchioni, Medurl, Bonzano)". D'autre part "sur trente patients atteints de carcinome intra-épithélial, le pourcentage des diagnostics faux a été de 13,3 % (4 cas)" ; cependant ces cas doivent être attribués soit à "la technique erronée de prélèvement", soit "à la désagrégation manquée d'éléments néoplasiques (processus d'hyper-parakératose)".

...

Ainsi les auteurs "conseillent, pour augmenter la précision diagnostique de la méthode, d'effectuer l'épreuve de l'écrasement ..non seulement sur le matériel d'aspiration mais aussi..sur des petits lambeaux de tissu obtenus pendant la biopsie ou l'examen histologique (cytobiopsie)". De plus "une mesure utile consiste aussi dans l'application à la technique caryologique de la méthode de la fluorescence selon Bertalanffy, dans le but non seulement d'améliorer l'étude de la morphologie nucléaire, mais aussi d'obtenir, dans certaines limites, une évaluation de l'activité fonctionnelle des éléments néoplasiques".

En 1967, Jones (313) revient sur la description de la technique d'étude directe des chromosomes des cellules épithéliales du col utérin selon la méthode de l'écrasement ("squash method").

En 1968, Jones publie une étude basée à la fois sur des données bibliographiques et sur trois groupes de malades soumis aux examens colposcopiques, cytologiques classiques, histologiques et chromosomiques (315). Les données bibliographiques tendent à prouver que l'aneuploïdie chromosomale est constante dans le cancer invasif et le cancer in situ. Sur 25 malades présentant un examen histopathologique normal, le caryotype est diploïde ; parmi 5 cancers in situ sur 6 l'auteur note l'existence d'une aneuploïdie ; parmi 8 dysplasies sur 21 il constate une aneuploïdie. Il conclut que l'existence d'une aneuploïdie chromosomale est en faveur d'une lésion maligne.

En 1968, Kern (348) reprend la notion de métaphases à "trois groupes" de chromosomes de Dustin et Parmentier (1953), dans des cancers in situ du col utérin. En effet, il note lors de la métaphase dans le cancer in situ, l'existence en plus des chromosomes de localisation équatoriale d'un groupe plus petit de chromosomes à chaque pôle. Cependant, d'autres atypies des mitoses peuvent être observées.

Atkin, en 1968, (34), constate l'existence d'une anomalie morphologique chromosomale dans des cancers in situ, se traduisant par une protrusion parallèle au bras long d'un grand chromosome anormal.

Pour Wakonig-Waartaga, en 1969 (752), la dysplasie serait une lésion "prémaligne" importante où la fréquence des caryotypes anormaux serait parallèle à une transformation génétique précoce dans la carcinogénèse.

Jones, en 1970, (316), après étude caryotypique de 6 cellules provenant chaque fois d'une, parmi 53 lésions du col soumises à une biopsie avec technique de l'écrasement , constate dans les 12 cancers in situ et les 11 cancers invasifs l'existence "d'aberrations chromosomiques". Il conclut à l'utilité de l'analyse caryotypique dans le diagnostic différentiel d'atypies inflammatoires et de "cancer précoce" (existence ou non d'une aneuploïdie).

Au total, il semble que la méthode caryologique de l'écrasement soit une technique de diagnostic différentiel d'avenir permettant de différencier des lésions "limites" de lésions réellement néoplasiques dans les cas où l'examen histologique même à l'aide du microscope électronique et l'examen cytologique habituel du frottis sont impuissants à résoudre le problème.

...

d) Marquage de lésions du col utérin au Phosphore 32

Selon Zacutti, en 1961, (794), après injection intraveineuse de 3 microcuries de P32, on noterait une captation plus grande de phosphore 32 au niveau d'un cancer du col utérin qu'au niveau d'un col normal, une érosion bénigne ou un polype. Cette technique de diagnostic des néoplasies serait possible du fait de la plus grande activité des acides nucléiques au niveau du noyau.

Utilisant une technique semblable, et à l'aide d'un compteur sensible, Marhesi (448), en 1962, différencie lésions néoplasiques et bénignes par leur teneur en P32.

Kawai (339), en 1962, affirme que la méthode de diagnostic au phosphore 32 permet de parvenir au diagnostic exact dans 78,9 à 95,5 % des lésions bénignes et dans 89,9 à 98,8 % des lésions néoplasiques.

Thoms (706), en 1966, dans une étude portant sur 55 femmes, à l'aide du P32, distingue trois groupes dont la radioactivité est différente.

En 1966, Kolchina (372) effectue une étude comparative entre les résultats donnés par l'examen histologique et ceux fournis par l'examen au P32 dans 51 suspicions de cancer, 6 cancers établis, 23 leucoplasies et 10 érosions. Il trouve une concordance des résultats dans 89 parmi les 96 cas considérés. D'autre part, il constate que dans les lésions néoplasiques, la fixation du P32 est inférieure aux stades précoces par rapport aux stades avancés.

Selon les travaux de Shee (655), en 1967, les cancers du col fixeraient surtout le phosphore 32 non pas au niveau du noyau, mais au niveau des microsomes (études après fractionnement cellulaire).

e) Contenu cellulaire en DNA

L'élévation du DNA dans les cellules néoplasiques dépassant le stockage physiologique de la plupart des cellules non cancéreuses a permis le développement de la cytophotométrie et de l'histophotométrie de l'acide désoxyribonucléique (DNA).

La première technique (260 b) est appliquée par Haour aux frottis vaginaux en 1954.

La deuxième technique est appliquée par Laumonier en 1963, à l'étude de quelques cas d'épithélioma invasif, de cancer in situ et de lésion bénigne du col utérin (421), dont un grand nombre de noyaux sont mesurés après fixation alcoolique du fragment et coloration de Feulgen. L'établissement d'histogrammes et la détermination du rapport histophotométrique pour chaque lésion permet à l'auteur de parvenir à un certain nombre de conclusions :

- l'élévation de la valeur moyenne du DNA nucléaire est très importante dans les épithéliomas invasifs ou non-invasifs : elle atteint plus du double de la valeur des épithéliums non tumoraux ; l'histogramme des cancers invasifs et in situ a un aspect similaire indépendant de la structure, étalé et dentelé (Stretched out curve) au lieu de former une pyramide homogène ;

...

- les dysplasies de l'épithélium pavimenteux exocervical (parakératose, immaturité cellulaire..) ont des histogrammes généralement étroits ou peu étalés avec un rapport histophotométrique inférieur à 2 ;

- quelques rares métaplasies donnent un rapport histophotométrique égal ou légèrement supérieur à 2 ; cette élévation excède donc celle des tissus non tumoraux, mais elle reste très inférieure à celle des épithéliomas ;

- les résultats des méthodes photométriques, qu'il s'agisse de cellules desquamées ou de biopsies sont superposables, prouvant l'existence d'un abondant stockage de DNA nucléaire dans les cancers cependant l'histophotométrie permet une étude plus complète que les techniques cytophotométriques puisqu'elle s'adresse non seulement aux cellules superficielles mais à tous les plans de l'épithélium néoplasique.

- les cas difficiles, nécessitant le contrôle cytologique ou biopsique, sont ceux où l'histogramme a un rapport histophotométrique voisin de 2 et où l'histologie montre une anisocaryose sans atypies.

En 1963, Bielecki effectue une étude histochimique de 4 groupes de lésions du col utérin et parvient à la conclusion qu'il y a une augmentation de l'ADN dans les cancers in situ et invasifs, supérieure à celle qui peut être constatée dans des lésions bénignes telles que les dysplasies (66).

En 1964, Kother (386) effectue des études cytophotométriques similaires à celles de Haour, et dans 2 cancers in situ trouve une distribution anormale du DNA, avec des pics doubles comme dans le cancer avéré.

De même, en 1965, Sandritter (627) conduit des investigations cytophotométriques de lésions malignes et conclut qu'il existe une distribution atypique similaire du DNA dans le cancer in situ et dans le cancer invasif.

Wied, en 1966, (771), effectue une mesure similaire quantitative de DNA sur des cellules colorées au Feulgen, provenant d'une part de lésions inflammatoires et dysplasiques et d'autre part de lésions néoplasiques in situ ou invasives où il trouve des résultats différents.

En 1967, Valeri parvient à des résultats semblables, puisqu'il trouve une modification du rapport en DNA et du volume nucléaire dans des épithéliomas in situ et invasifs (727).

De même, en 1967, Wilbanks, après des études cytophotométriques, trouve une augmentation du taux de DNA plus marquée dans le cancer in situ que dans les dysplasies (776).

f) Etudes histoautoradiographiques de la synthèse du DNA :

En 1963, Richart (581) propose le marquage par la thymidine tritiée (H3) de coupes histologiques (durant une heure à 37 degrés) afin d'obtenir des radioautographies évocatrices de dysplasies et de cancers in situ du col utérin. En effet cette technique permet

...

de mesurer sur la coupe histologique l'activité proliférative, puisque la thymidine tritiée marque de façon élective les noyaux en train de synthétiser du DNA à l'étape pré-mitotique.

L'index de marquage (global) d'une zone est déterminé par le nombre de noyaux marqués sur le nombre total de noyaux de toute l'épaisseur épithéliale. On peut aussi déterminer un index de marquage (partiel) de chacune des trois couches épithéliales suivantes "basale, parabasale et intermédiaire", ces deux dernières contribuant de façon équivalente à l'augmentation de l'index global dans le cancer in situ (lésion · · évolutive + 6).

L'index de marquage permet à Richart d'estimer le temps de génération qui lui est inversement proportionnel :

- de l'ordre de 6 jours pour l'épithélium normal et les dysplasies modérées ;
- décroissant dans des lésions de gravité croissante;
- minimum dans le cancer in situ où il est de l'ordre de 12 heures.

D'autre part, constatant que l'index de marquage de l'épithélium normal et des dysplasies mineures est semblable, Richart évoque un processus réversible à ce stade.

Pour lui : l'augmentation logarithmique de l'index avec la gravité de la lésion évoque un processus continu et graduel ;

Le groupe de "sévérité + 6" (représentant les cancers in situ) forme un groupe homogène qui correspondrait bien à une entité pathologique.

Après une étude histoautoradiographique, en 1967, Felt (174) conclut à l'augmentation de la radioactivité (après marquage par la thymidine tritiée) dans les dysplasies et le cancer in situ (mais il ne précise pas la nature de ces dysplasies).

Ilya, en 1967, après une étude similaire (295), remarque que dans les dysplasies irrégulières il y a une augmentation de la synthèse du DNA, laquelle est inférieure à celle notée dans le cancer invasif.

Aleschenko (8), en 1969, après étude autoradiographique de lésions de l'épithélium malpighien du col utérin, donne les valeurs suivantes d'index de marquage :

- épithélium normal : 4 à 6 % ;
- dysplasie modérée ou moyenne : 7,9 à 13,6 % (les cellules marquées étant dans la couche parabasale aussi bien que dans la couche basale) ;
- dysplasie irrégulière : 13,2 à 19,3 % ;
- cancer in situ : 20,7 à 28,5 % (dans ces deux derniers cas les cellules marquées étant dans toute l'épaisseur épithéliale, même lorsqu'il s'agit de lésions matures).

2 - Etudes histologiques

1° Techniques nouvelles de prélèvement

En 1964, Yuler (793) propose une nouvelle technique de

...

conisation, à l'aide d'un instrument de vétérinaire, "l'élastrator", anneau élastique qui permettrait de simplifier la conisation et d'éliminer pratiquement l'hémorragie.

Différentes techniques sont proposées pour délimiter in vivo les dysplasies et le cancer in situ, permettant ainsi d'en effectuer une biopsie précise. Nous en citerons deux :

- la coloration par le bleu de toluidine préconisée par Richart en 1963 (582) ;
- l'étude de l'accumulation d'hématoporphyrine préconisée par Gray en 1967 (230).

Une biopsie à titre externe peut être pratiquée, selon Chatfield (114) quand on doute du diagnostic cytologique grâce à une éponge en polyvinyl à action abrasive, que l'on adapte à un appareil en plastique à introduction intra-utérine, lequel ramène au niveau de l'apex du tissu endocervical.

2° Techniques particulières d'étude des coupes histologiques

Nous prendrons en considération ici, deux techniques d'étude des coupes histologiques obtenues à partir du col utérin. Il s'agit des sections après congélation rapide et de l'étude au microscope électronique de coupes obtenues au microtome après inclusion.

a) La congélation de la pièce de conisation permettant l'obtention rapide de coupes histologiques ("frozen sections") serait valable comme technique permettant d'éliminer ou d'affirmer l'existence d'un cancer invasif chez une femme chez laquelle la biopsie à la pince montrait un cancer in situ, selon Trumbull en 1962 (717). En cas d'invasion cette technique permet de compléter l'intervention dans l'immédiat par l'hystérectomie. En cas d'absence d'invasion, il faudra recourir aux techniques habituelles pour l'étude histologique du cancer in situ.

Greenberg, en 1963, (239), confirme la valeur de la congélation qui permet d'instituer le traitement sans délai, puisqu'elle permet de différencier, non seulement cancer in situ et invasif, mais aussi cancer in situ et hyperplasie épithéliale atypique.

En 1964, Guerriero (249) constate la validité diagnostique de la technique de congélation dans 150 cas de lésions du col utérin, dont la thérapeutique immédiate est ainsi possible.

Kaufman (334) qui, en 1965 , a étudié 210 sections de pièces de congélation en les comparant aux coupes selon la technique habituelle, après inclusion dans la paraffine, conclut à la validité des résultats.

Ce même auteur, en 1967, (336), publie une étude portant sur 429 femmes dont les conclusions sont semblables. Cette technique de congélation permet l'examen des coupes en 25 à 45 minutes, le chirurgien pouvant ainsi en attendre le résultat avant de compléter éventuellement l'intervention par une hystérectomie simple, ou avec

...

lymphadectomie ou par une pose de radium. L'évaluation de la lésion est d'autant plus précise qu'il y a corrélation avec le diagnostic cytologique, obtenu par frottis.

b) L'étude au microscope électronique est une technique qui a été envisagée comme moyen diagnostic permettant de trancher dans des cas précoces de cancer du col utérin avec une lésion bénigne.

En 1960, Lulbel (434) effectue une étude comparative au microscope électronique de l'épithélium malpighien stratifié normal du col utérin, du cancer in situ et du cancer invasif. Il constate une modification caractéristique des noyaux des cellules malignes, avec : - membrane nucléaire irrégulière ("increased infolding") ;
- augmentation de la densité chromatinienne ;
- agrandissement des nucléoles ;
alors que les mitochondries sont augmentées en nombre et en taille.

Cependant, en 1961, selon Agoson (3) le microscope électronique ne permettrait pas de retrouver une ultrastructure caractéristique des cellules néoplasiques.

A la table ronde de Broca en 1961, plusieurs auteurs font état de leurs études d'épithéliomas épithéliaux du col utérin au microscope électronique (492) :

— Hinglais-Guillaud tâche d'abord de déterminer quelques ultrastructures de l'épithélium cervical normal.

— Cartier effectue une étude comparée des ultrastructures de l'épithélioma intra-épithélial : "Les éléments les plus caractéristiques des épithélioma intra-épithéliaux sont l'indifférenciation des ultrastructures des membranes (desmosomes) et du cytoplasme (absence de glycogène)".
"Les différences ultrastructurales sont très caractéristiques entre d'une part l'épithélioma pavimenteux intra-épithélial et d'autre part les métaplasies pavimenteuses des glandes cervicales et des leucoplasies. Certaines indifférenciations ultrastructurales d'un épithélioma intra-épithélial et d'une dysplasie peuvent être comparables".

— De Rom retrouve la présence de particules à aspect virusal dans un carcinome du col induit chimiquement.

En 1965, Schrodt (633) effectue des études au microscope électronique chez la souris après induction de la carcinogénèse au niveau de col utérin par le méthylcholanthrène. Il constate :
- avant le stade d'hyperplasie des "corps intra-mitochondriaux denses" dans les cellules épithéliales basales ;
- des modifications nucléaires minimes alors qu'on ne remarque rien au microscope ordinaire ;
- la disparition focale de la membrane basale et des projections d'épithélium dans le stroma au stade d'invasion précoce.

D'après les études au microscope électronique d'Arai (26), en 1965 :
- les cellules du cancer invasif sont caractérisées par des

...

projections cytoplasmiques irrégulières, des desmosomes peu nombreux et incomplets, des mitochondries gonflées et vacuolaires et un appareil de Golgi à structure à peu près normale ;

- les cellules du cancer in situ sont caractérisées par leur ressemblance à des cellules basales non cylindriques, avec des desmosomes en nombre réduit ; par ailleurs les espaces intercellulaires sont diminués et la membrane basale est intacte.

Selon Younes, en 1965, (788), le microscope électronique serait utile pour étudier les modifications de la membrane basale.

En 1968, Younes note, après étude au microscope électronique de 22 cancers in situ, l'augmentation du nombre des "cellules de Langherans" et une modification parfois de la lamina densa (11).

En 1968, Shingleton et Richart (657) trouvent que l'ultrastructure au microscope électronique des dysplasies et du cancer in situ est difficile à distinguer, les altérations structurales étant similaires et seul le degré des altérations variant. Par contre, les dysplasies sont très différentes de l'épithélium normal, par leur noyau, leur chromatine et leur cytoplasme.

3 - Etudes ensymatiques et modifications du métabolisme cellulaire

L'étude des modifications du métabolisme cellulaire, en particulier selon les techniques cytochimiques qui permettent de mettre en évidence des modifications des taux de certains enzymes, est envisagée par plusieurs auteurs.

En 1963, Koo Jian Ren (380) effectue une étude cytochimique selon la technique MBTTC de 5 969 cas. Il parvient au diagnostic de 123 cancers sur 124, mais note 93 faux diagnostics positifs.

En 1964, Gagliardi utilise la méthode de lavage du col et du vagin par le réactif MBTTC (bleu de méthylène, chlorure de triphényl tétrazolium), préconisée par Ku Chien Jen, pour l'étude de 80 cas parmi lesquels il constate l'absence de faux négatifs et l'existence de deux faux positifs.

Muir déclare, en 1965, (500), que l'élévation du 6-phosphogluconate déshydrogénase (6-GPD) n'est pas un test valable de dépistage des stades précoces du cancer et en particulier du cancer microinvasif.

Pour Longnecker (433), en 1965), l'activité 6-phosphogluconate déshydrogénase du fluide vaginal est valable pour le diagnostic du cancer, car avec cette technique il y aurait moins de faux négatifs qu'avec la seule cytologie (mais il y a plus de faux positifs). Le pourcentage relativement élevé de faux positifs pourrait être lié aux infections à trichomonas ou à une contamination par du sang.

Mais pour Bell (57), qui a effectué en 1965 des dosages de 6-GPD chez 397 femmes parmi lesquelles 10 cancers dont 5 étaient in situ, cette méthode ne serait pas valable, puisque non seulement il trouve 30 % de faux positifs, mais encore 50 % de faux négatifs, ce qui nous ramène aux remarques de Muir.

...

L'intérêt de l'étude des enzymes de la glycolyse est confirmé par les recherches sur des homogénats de tissu néoplasique épidermoïde du col utérin de Di Bella (158), en 1966, démontrant qu'il y a augmentation de la glycolyse aérobie et anaérobie alors que la respiration diminue.

De même, Banerjee (50), en 1966, trouve que la glycolyse augmente dans la néoplasie du col utérin, comme en témoignent en particulier, l'augmentation de l'ATP, de l'ADP, Du Fructose 1-6 di P, du GL-6P, du Phosphate et de l'Acide Lactique.

Willighagen étudie, en 1966, (783), l'activité d'enzymes d'hydrolyse et de déshydrogénases chez la souris C3H ayant un cancer du col induit par le benzopyrène, et trouve qu'il y a augmentation en particulier de l'acide lactique et la G1-6-Pdéshydrogénase et de 5 nucléases.

Goldberg, en 1966, (214), trouve que les nucléases-RNAses et ADNases, sont augmentées dans des tissus néoplasiques du col utérin.

En 1966, Muir reprend des études enzymatiques, du fluide vaginal (499), pour conclure à leur inefficacité. Cette fois-ci, étudie, en plus de la 6-GPD, l'aldolase, lactate déshydrogénase et la transaminase glutamo-oxalo-acétique. Selon Muir, l'augmentation de la 6-phosphogluconate déshydrogénase témoigne plutôt de la réaction entre le cancer et le tissu sous-jacent que de l'existence-même du cancer (498).

Speechely (675), en 1966, quand il s'agit d'évaluer le taux de faux négatifs pour les seuls cancers in situ avec la méthode de dosage de la 6-GPD trouve comme Bell un pourcentage de l'ordre de 50 % (donc plus élevé que pour le cancer invasif).

Alors que selon Ayre et Goldberg (36), en 1966, la lactate déshydrogénase aurait une activité normale dans les néoplasies confirmées, pour Latner cette activité pourrait être augmentée dans les cancers in situ où elle aurait un intérêt diagnostic (la 6 PGD étant normale) (418).

Un peu à part des dosages enzymatiques, mais pouvant être en relation avec d'éventuelles modifications du métabolisme cellulaire, sont les variations des dosages hormonaux au cours du cancer du col utérin.

Selon les travaux de Bénard, en 1966, (59), il y aurait :

- chez la femme ménopausée une augmentation à la fois des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques (sans corrélation des taux) chez la femme ayant un cancer du col utérin, par rapport à la femme normale de même âge ;
- chez la femme jeune, augmentation des seuls 17 hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques.

En 1967, Boyd (83) compare les résultats des dosages de la 6-Phosphogluconate déshydrogénase et des examens cytologiques dans

...

le diagnostic du cancer in situ et, comme Bell en 1965 et Speechely en 1966, trouve un taux de faux négatifs de l'ordre de 50 % pour l'examen enzymatique.

Brooks précise, en 1967, (97), que l'élévation de l'activité 6-PGD est un test valable pour le diagnostic du cancer invasif du col utérin mais non pas pour le cancer in situ.

Sanner, en 1967, propose des modifications techniques du test 6-PGD permettant d'augmenter sa sensibilité (628).

Kolstad, en 1967, trouve moins de faux négatifs lors de la détermination du taux de 6-PGD dans le cancer in situ que les autres auteurs déjà envisagés. Son taux d'examens positifs est :

- de 97,8 % dans les cancers invasifs ;
- de 94,2 % dans les cancers microinvasifs ; et
- de 71,2 % dans le cancer in situ.

Cependant, pour Kolstad ce test soulèverait plutôt le problème des faux positifs :

- 20 % chez la femme sans trichomonas, avant la ménopause ;
- 75 % chez la femmes après la ménopause.

En 1967, Montanari reprend le test cytohimique de Ku Chien Jen (MTTS ou MBTTC) comme l'avait fait Galgiardi en 1964 (485). Il trouve seulement 2 % de faux négatifs dans le diagnostic du cancer invasif ; mais pour le cancer in situ ce taux est de 40 %.

En 1967, Widy (767) trouve que l'activité de plusieurs déshydrogénases : succinique, lactique et glucose-6-phosphate est plus diffuse dans les épithéliums atypiques, les dysplasies et les cancers par rapport à l'épithélium normal.

En 1967, Waronski (756) trouve des activités fortes pour plusieurs oxyréductases, dont la déshydrogénase lactique, dans les cellules de frottis de cancers du col utérin.

Mais Dawson (141), en 1967, ne trouve pas de variations assez importantes pour la détection de routine, lors de l'étude de 15 enzymes.

D'autres auteurs effectuent plutôt des études métaboliques.

C'est ainsi qu'en 1967, Bhagwat étudie l'acide ascorbique tissulaire et la consommation en oxygène et trouve que tous deux sont augmentés (64).

Pour Cheraskin, les anomalies du métabolisme glucidique se reflèteraient à l'échelle de l'organisme entier, puisqu'il trouve chez 26 femmes ayant des cancers du col une glycémie et une glycosurie élevées de façon significative, avec modification du test de tolérance au glucose (1967 : 112).

En 1968, Widy Wirski (768) propose un test de dépistage peu coûteux, qui serait positif même à l'état de cancer préinvasif :

...

le contact durant 20 minutes d'un tampon imbibé de tétrasol qui donne une réaction rouge en cas d'épithélioma en révélant les réducteurs actifs dans la fermentation du glucose.

Goldberg (215) propose quant à lui une technique simplifiée de dosage de la 6-phosphogluconate déshydrogénase, dans le fluide vaginal extracellulaire et non pas dans le milieu intracellulaire. Au cours d'une irrigation vaginale on pourrait séparer :

- le surnageant dans lequel non seulement la 6-GPD est élevée mais aussi la glucoronidase (216) ;
- les cellules au niveau desquelles on pourrait mettre en évidence une élévation de la RNAse.

Gibbs (213), en 1968, insiste sur la perturbation du test de la 6-GPD en présence de sang qui augmenterait les faux négatifs. Il propose plusieurs substances permettant d'améliorer le test.

Muir, (497), en 1968, étudie la détection du cancer par le dosage de la phosphohexose isomérase, mais conclut que la technique n'est pas valable.

En 1968, Graham (227) propose la simple étude du taux de sédimentation des frottis vaginaux pour la sélection d'un groupe haut risque parmi les femmes avant la ménopause (groupe où la sédimentation est lente).

Au même titre que les variations métaboliques de la cellule néoplasique on peut mettre les variations de vascularisation et on peut souligner à cet égard les travaux de 1968 de Rubinstein (615). Dans 60 cas de cancer in situ l'épithélium est hypohémique ; il en est de même pour 69 % des dysplasies irrégulières observées et pour 69 % des dysplasies modérées.

En 1969, Langvad propose l'étude des variations du taux de la déshydrogénase lactique pour la détection du cancer du col utérin (414).

En 1970, Ishihara (298) trouve que le Km de la déshydrogénase lactique est élevée dans les tissus néoplasiques, en particulier du col utérin, par rapport aux tissus normaux.

En 1970, Sanner et Kolstad (629) soulignent l'élévation constante de l'activité enzymatique de la 6-phosphogluconate déshydrogénase dans la mesure où l'on garde soigneusement le prélèvement (1/4 seulement provenant de cancers du col utérin) dans des conditions où l'on ne permet pas une dénaturation enzymatique. Ces auteurs suggèrent que la variation des résultats de ce dosage enzymatique dans la littérature serait due à une dénaturation variable, la stabilité de l'enzyme provenant d'une femme ayant un cancer du col étant plus grande que chez la femme normale.

...

B - Recherches étiologiques et évolutives concernant le cancer du col utérin

1 - Etiologie virale

Le rôle des virus et en particulier du virus herpétique type II est invoqué comme facteur "d'initiation" du cancer du col utérin. Cependant, à ce jour, on n'a pu établir la preuve formelle de cette étiologie virale. Les travaux entrepris par les différents auteurs en vue de faire la preuve d'un facteur viral sont de trois ordres :

1° Recherche directe du virus : celui de l'herpès étant à ADN à double brin, se réplicant au niveau du noyau cellulaire avant d'être libéré en passant par le cytoplasme cellulaire et la membrane où il acquiert une enveloppe ;

2° Recherche indirecte de l'antigène viral par les examens sérologiques mettant en évidence l'existence ou non d'anticorps contre celui-ci.

3° Etude de la prévalence du cancer en fonction du facteur infectieux.

Lewis (427) examine 965 femmes de 1963 à 1965, en comparant les résultats d'examens sérologiques et gynécologiques (comportant frottis et au besoin conisation).

Par les examens sérologiques, il a recherché l'existence d'anticorps fixant le complément par rapport à 13 antigènes d'origine virale (herpès, adénovirus, coxsackie, hépatite de souris) et 2 antigènes de tumeur de hamster induites par un virus.

Selon les résultats du frottis il a distingué 2 groupes de femmes : un groupe présentant des anomalies du col, et un groupe contrôle.

Lewis note l'absence de différence significative des réactions sérologiques entre ces 2 groupes.

Di Virgilio, en 1965, (161), tente de mettre en évidence l'existence de particules virales dans les cellules cancéreuses. Il recherche des particules d'ADN intracytoplasmatiques dans les cellules épithéliales desquamées et les polynucléaires. Il en trouve au niveau de cellules provenant de sujets présentant des cercivites chroniques, des cancers in situ et des cancers stade I, alors qu'il n'en objective pas dans des cancers stade II, III et IV.

Selon cet auteur, au cours des cercivites chroniques, du cancer in situ, et du cancer invasif stade I, il y aurait rapport inverse entre le nombre d'organismes bactériens extracellulaires et le nombre de particules élémentaires viraux intracellulaires ; la persistance de l'activité virale serait confirmée par la présence de polynucléaires jeunes contenant des particules viraux.

Naib, en 1966, (512), au cours d'un dépistage du cancer, comportant 40 000 frottis, trouve 62 transformations cellulaires compatibles avec une infection herpétique. Parmi celles-ci il pratique

...

32 biopsies, et y constate en particulier 4 cancers in situ endocervicaux.

En 1968, Cederquist (109) étudie 110 000 frottis en y recherchant des inclusions nucléaires. Il en trouve dans 18 frottis au niveau de cellules malpighiennes présentant toutes des atypies. Il s'agissait dans 14 cas de cellules infectées, parmi lesquelles 7 par le trichomonas ; dans 4 cas de cellules dyskaryotiques avec un cancer possible. Dans 13 de ces cas, l'auteur tente d'isoler un virus, et il y parvient sur 3 spécimens : il s'agit du Virus Herpes Simplex (test de neutralisation).

Beilby (56), en 1968, étudie une population de 209 femmes ayant consulté dans une clinique de maladies vénériennes. Il trouve 8 cas (soit 3,8 %) d'infection par le virus herpès hominis, comportant (sauf chez une femme) un aspect cytologique caractéristique de l'infection virale, avec des inclusions intranucléaires et une chromatine marginée. Selon Beilby, de plus, il y aurait une relation entre herpès et infection à gonocoque, l'infection à gonocoque réactivant l'infection virale. En effet, il trouve 54 cas d'infection gonococcique dont 7 correspondent à une atteinte herpétique parallèle, sans lésions typiques de primo-infection herpétique.

En 1968, Josey (321) défend l'hypothèse du rôle du virus herpès hominis type II (génital) dans le cancer du col utérin, l'infection au cours de la grossesse étant responsable par ailleurs des herpès néonataux.

Rawls (568 b) en 1968, recherche des anticorps du virus herpès hominis génital (type II) et en trouve chez près de 80 % des femmes présentant un cancer du col utérin.

En 1969, Naib (513), après avoir distingué, sur le plan biologique et antigénique le virus herpès hominis type II génital et le virus herpès hominis type I, entreprend une étude de l'association de l'infection virale type II, avec les lésions du col utérin, dysplasies et cancers. Il constate que les femmes ayant une infection génitale herpétique ont une incidence élevée de dysplasies et de cancers par rapport à la population générale ; d'autre part, parmi les femmes ayant un cancer du col et des dysplasies l'incidence des anticorps anti-herpétiques type II est plus haute que dans des groupes contrôles : 80 % des femmes ayant un cancer du col auraient les Ac anti-herpétiques II.

Au congrès de l'UICC de 1970, Rawls (568) reprend des remarques semblables à celles de Naib : "Le virus herpès type II a une transmission vénérienne et présente des caractères démographiques semblables à ceux du cancer du col. Parmi les femmes ayant eu une cercivite herpétique l'incidence des dysplasies est augmentée".

...

Jordan (319), en 1964, dit qu'un facteur infectieux chronique favoriserait le cancer in situ et surtout son développement rapide (facteur de promotion ?). Il note une prévalence plus élevée d'infection trichomonasique chez les femmes présentant un cancer in situ (21,5 %) que chez des femmes présentant une dysplasie irrégulière (15,7 %) ou une dysplasie régulière (11,3 %).

De même, selon Kolovsky (673), en 1966, la prévalence de l'infection à trichomonas serait élevée dans une population de femmes présentant un cancer in situ. D'après une étude portant sur 100 frottis obtenus chez des femmes ayant une infection à trichomonas et une étude de 10 cas où un cancer du col était associé, l'auteur conclut que cette affection favorise une transformation épithéliale de type cancer in situ.

Cependant, en 1967, Hulka (290), après une étude portant sur 120 femmes, déclare que l'infection à trichomonas (qu'elle soit ou non traitée par le métronidazol) n'est pas un facteur significatif dans l'évolution de la cellule dyskaryotique.

Boquol (74), en 1968, par des études cytologiques, semble prouver au contraire qu'il y a une relation entre le degré de gravité du cancer et l'infection à trichomonas. En effet, sur 4 216 examens systématiques il trouve 11,6 %, soit 500 cas d'infection à trichomonas, et parmi ces cas le pourcentage de cytologies classe III à IV (correspondant à des "précancers" ou à des cancers) est trois fois plus élevé que parmi les autres femmes.

D'après Moghissi (481), en 1968, les populations de femmes présentant une prévalence élevée d'affections trichomonasiques ont une prévalence élevée de cancer in situ du col utérin..Ainsi, parmi 511 femmes prisonnières, dont 82,6 % ont une histoire d'infection à trichomonas, la prévalence du cancer in situ est quatre fois plus élevée que chez une population "normale".

Au congrès de l'UICC de 1970, Meisels (469) note l'association statistiquement significative entre lésions pré-invasives et invasives du col utérin et l'infection à trichomonas. L'infection pourrait avoir une action directe ou jouer le rôle de vecteur par rapport à un autre agent inconnu.

3 - L'expérimentation animale et en particulier l'étude de l'influence hormonale sur l'évolution des lésions du col utérin

L'expérimentation animale concernant le cancer du col de l'utérus porte avant tout sur la souris. On a tâché, à travers elle, de reproduire les stades successifs d'évolution des lésions bénignes vers les lésions malignes : dysplasies, cancer in situ et cancer invasif ; et de déterminer l'action des hormones sur cette évolution.

En 1953, Murphy (502) étudie les différentes étapes évolutives des lésions induites par des carcinogènes au niveau du col utérin de la souris.

En 1955, Von Haam (741) effectue une étude expérimentale comparative, cyto-histologique, de lésions néoplasiques induites chez la souris.

...

En 1959, Reagan (572) prend en considération les modifications du col utérin chez la souris, antérieures à l'induction du cancer.

Après induction de lésions du col par application de 3-4 benzopyrène, en 1962, Wahl (748) distingue :

1° Des stades réversibles par suppression de l'agent carcinogène et qui correspondraient à une hyperplasie des cellules basales ou aux stades précoces de la dysplasie ;

2° Une transformation superficielle se traduisant par une desquamation persistante et qui correspondrait au cancer in situ.

En 1963, Laffargue (406) montre que l'action de la folliculine maintient plus longtemps la phase intra-épithéliale et que l'invasion survient plus précocement chez la souris castrée. Ces observations s'accordent avec les données de clinique humaine (cancer invasif post-ménopausique) et permettraient de considérer le carcinome intra-épithélial comme la "phase conditionnée" dont dépend le carcinome envahissant du col utérin.

En 1965, Yang étudie l'évolution des dysplasies du col utérin induites par des doses basses de 20-méthyl chloranthrène chez la souris. Il trouve que la dysplasie est d'apparition plus précoce que le cancer invasif : survenant à partir du 24ème jour au lieu de survenir à partir du 155ème jour. L'incidence des dysplasies est de 25 % alors que celle du cancer invasif est de 16,6 %.

Thiery (704), en 1965, semble mettre en évidence un facteur génétique, de sensibilité à l'induction d'une néoplasie par le 3-4 benzopyrène, puisque sur 12 lignées différentes de souris il note des réponses différentes.

Sedlis, lui, (637) compare en 1965 le taux de transformation maligne par le 3-4 benzopyrène à l'intérieur de la lignée C3H entre des animaux ayant des grossesses successives et des animaux contrôles. La survenue du cancer est plus précoce lors d'une parité élevée mais l'aspect histologique est semblable entre les deux groupes.

En 1966, Garret (209), effectue une étude comparative cytologique et histologique des lésions induites chez la souris par le 3-4 benzopyrène et la podophylline. Alors que le premier composé chimique, appliqué au niveau de l'exocol donne une lésion évoluant en trois étapes : dysplasie, cancer in situ et cancer invasif ; le deuxième ne donne qu'une dysplasie au niveau de l'exocol (et pas de cancer invasif) mais, au niveau de l'endocol peut entraîner la constitution d'un cancer invasif malpighien.

En 1966, Caschera (108) obtient un cancer malpighien du col de l'utérus chez la souris C57 Black vierge par application locale de Dibenzanthracène avec ou sans acétone.

...

En 1966, Meisels (469 b), par une série d'expériences sur 1 360 souris ne parvient pas à démontrer une augmentation de l'incidence de néoplasies utérines induites par le DNBA lors de l'administration parallèle d'hormones, et en particulier d'oestrogènes.

Cependant, en 1966, deux autres auteurs semblent prouver au contraire que les oestrogènes ont un rôle dans le développement des lésions du col induites par les produits chimiques chez la souris.

Il s'agit, en premier lieu, de Kaminetzky (326) qui trouve que les oestrogènes provoquent une pénétration du stroma par les cellules dysplasiques dans les dysplasies induites par le 3-méthylcholantrène chez la souris c3H. La progestérone inhiberait cet effet.

En deuxième lieu, il s'agit de Koudstaal (390), qui trouve que l'administration, deux fois par semaine d'oestradiol chez la souris C3H ovariectomisée et traitée par le méthylcholantrène a un rôle d'agent promoteur du cancer invasif dont l'induction est chimique.

De même, en 1967, Smiecinski (668), après des études cytochimiques au cours d'une carcinogénèse induite par le 20 méthylcholantrène, trouve que les oestrogènes ont un rôle de promotion des lésions.

Alauddin (7), en 1967, étudie l'effet du 20 méthylcholantrène, non pas laissé en permanence, mais retiré après l'induction. Alors que chez les animaux où le carcinogène est laissé, il y a développement d'un cancer dans 87,5 % des cas, chez les animaux où il est retiré il ne survient que chez 58 % (dont 50 % sont des cancers in situ) et parmi les 42 % autres on note une desquamation de cellules dyskaryotiques qui persiste à la fin de la 26ème semaine.

Kehar (341), qui fait en 1967 des travaux semblables concernant l'évolution des dysplasies, après action des carcinogènes chez la souris, trouve que seules les lésions régulières régressent après arrêt des carcinogènes alors que les lésions irrégulières évoluent vers le cancer.

Selon Reagan (577), en 1967, chez la souris il n'y a pas de lésion similaire au cancer in situ humain lequel se développerait au niveau d'une métaplasie atypique.

En 1968, Volfson (739) étudie l'influence du solvant sur le développement des lésions induites chez la souris par le diméthylbenzanthracène.

Mais en 1968, deux autres auteurs étudient encore l'influence hormonale sur le développement des lésions cervicales induites chez l'animal par le méthylcholanthrène.

Il s'agit d'une part de Murphy (503), qui compare l'incidence du cancer invasif malpighien chez des souris vierges lignées A intactes ou castrées :

...

1° Après 0,04 mg , 8 à 12 semaines : 26,7 % chez l'animal intact ; 2 % chez l'animal castré ;

2° Après 0,4 mg, 8 semaines : 85,7 % chez l'animal intact ; 28,3 % chez l'animal castré ;

3° Après 0,4 mg , 12 semaines : 100 % chez l'animal intact ; 62,3 % chez l'animal casrré.

D'autre part, Kaminetzky (327) compare 2 groupes de 8 singes traités par le méthylcholanthrène, le deuxième groupe recevant en plus de l'oestradiol. Alors que dans le premier groupe il n'y a que des atypies mineures, dans le deuxième l'auteur constate 4 dysplasie épithéliales "avancées".

En 1969, Volfson (740) provoque une transformation "précancéreuse" du col de l'utérus chez la souris, par introduction intravaginale prolongée d'éponges en plastique.

Au congrès de l'UICC de 1970, Meisels (469) rapporte une étude intéressante concernant l'effet des stéroïdes contraceptifs chez la souris. Administrés seuls, ceux-ci induisent des dysplasies du col utérin chez 11 % parmi 217 souris alors qu'un groupe contrôl de 100 souris ne présente pas de dysplasie.

4 - Autres travaux et théories concernant l'évolution des lésions du col utérin et en particulier l'influence des contraceptifs et de la grossesse.

Différents travaux aboutissent à des théories évolutives concernant les lésions du col utérin pouvant ou non donner lieu à un cancer invasif.

Dans un autre chapitre nous avons déjà envisagé les argument évolutifs tirés des études épidémiologiques et de l'observation de "l'histoire naturelle" de lésions du col utérin, suivies en dehors de tout traitement hormonal à long cours et de la grossesse.

Nous nous arrêterons plus particulièrement ici à des considérations de 4 ordres :

1° - concernant la réponse à un stimulus anormal selon le type de cellule : de réserve ou épithéliale ;

2° - concernant le comportement de cellules en culture in vitro, provenant d'une lésion déterminée ;

3° - concernant l'évolution des prolifférations épithéliales observées au cours de la grossesse.

4° - concernant l'avenir des lésions cervicales observées au cours de traitements par les oestro-progestatifs de synthèse.

En 1954, Bourg et Gompel (79 citent des cas d'épithélioma in situ décrits par d'autres auteurs au cours de la grossesse : Pund en 1948 ; Hirst et de même Carrow et Greene et Brown en 1951 ;

...

Greene en 1951 ; et Hamperl en 1954. Ils citent aussi Reagan qui, en 1951, retrouve des lésions cytologiques analogues à celles qu'il a décrites pour l'hyperplasie et la dysplasie bénignes.

Bourg et Gompel insistent sur les lésions inflammatoires relativement fréquentes au cours de la grossesse pouvant simuler des aspects cytologiques malins :
"La grossesse produit des modifications histologiques importantes au niveau du col, intéressant la muqueuse endocervicale et l'épithélium malpighien. Elles consistent en une prolifération épithéliale en rapport avec le métabolisme hormonal gravidique se traduisant par un épaississement notable de ses différentes couches. Cette stimulation de croissance peut devenir atypique et faire apparaître des images histologiques facilement confondues avec celles d'un épithélioma in situ". Ils parlent de la régression spontanée de lésions ayant un rapport indubitablement malin, dans les semaines qui suivent l'accouchement, ce qui doit inciter à une extrême prudence.

En 1958, Greene publie un tableau récapitulatif de l'évolution d'un certain nombre de "cancers pré-invasifs" du col utérin observés au cours de la grossesse par 16 auteurs différents (240).

Au total il constate la persistance de 90 sur 122 de ces cancers, et en omettant le rapport de Campos où l'aspect histologique n'était pas convaincant, cela fait 80,3 % des lésions qui persistent (ou progressent vers l'invasion).

Greene, lui-même, après une étude portant sur 37 "cancers préinvasifs" diagnostiqués au cours de la grossesse par biopsie trouve un chiffre semblable de 78,4 % de lésions ne régressant pas dans le post-partum et parmi celles-ci il constate deux cas ayant évolué vers l'invasion. Parmi les cas de régression l'auteur constate en particulier une lésion ayant occupé un seul quadrant et qui a donc pu être totalement enlevée par la biopsie.

Selon De Brux (146), en 1960, les cellules sous-cylindriques de remplacement sont de véritables cellules souches qui peuvent, parfois, conserver leur caractère d'indifférenciation et se multiplier ainsi, donnant lieu à une métaplasie active indifférenciée immature qui n'aurait pas de potentialité maligne, mais serait trop souvent confondue avec un carcinome intra-épithélial, en particulier chez la femme au cours de la grossesse.

Pour Bret (89),en 1960, la grossesse aggraverait des lésions bénignes pré-existantes du col utérin en produisant une épidermisation anormale. Cependant, lors du post-partum il y aurait régression des dysplasies cervicales suspectes parmi lesquelles des cas qui auront été considérés histologiquement comme des cancers in situ. Mais, par ailleurs, d'autres lésions persisteraient ou évolueraient vers l'invasion.

En 1961, Reagan (573) démontre que les dysplasies constatées durant la grossesse ne commencent à régresser que six mois après l'accouchement.

Graham et Sotto (226), en 1962, notent chez 1 387 femmes enceintes l'existence d'une "dysplasie modérée" ou "hyperactivité cellulaire basale", parmi 18 % d'entre elles, régressant dans 77 % dans les 6 semaines du post-partum et dans 94 % dans les 6 mois.. Cependant, ces auteurs notent qu'il existe de véritables cancers in situ chez la femme enceinte dont la prévalence est du même ordre que chez la femme en dehors de la grossesse l'évolution étant aussi la même.

En 1962, Bret (91) dit qu'il existe un pourcentage de régressions des cancers in situ, impossible à calculer, lié à la disparition de certains facteurs, à la modification des défenses sous-jacentes à la lésion, et à des actions telles que les traitements antibiotiques et le traumatisme de l'accouchement.

Limburg, en 1962, (91) affirme que la grossesse ne modifie pas l'histoire naturelle du cancer in situ, mais pourrait par le facteur traumatique de l'accouchement être un facteur de régression ainsi qu'il en est pour la biopsie.

Zinser (796), rapporte un travail expérimental, concernant la croissance du cancer invasif du col utérin et du cancer in situ, en culture cellulaire. L'analogie de croissance est pour lui un argument confirmant la nature carcinomateuse de la lésion clinique.

Selon Titkin, en 1962, (712) le cancer in situ du col utérin peut, soit progresser vers le cancer invasif (forme présentant de nombreuses mitoses), soit régresser.

Pour Starklewicz (678), en 1962), le cancer in situ et les "cas limites" pourraient se maintenir sans changement pendant quelques années et la grossesse n'aurait pas d'influence sur l'évolution; le cancer in situ pourrait évoluer vers le cancer invasif, sans que l'on puisse en prévoir le moment ; exceptionnellement les cas limites pourraient régresser.

En 1963, Sedlis (652) constate, dans le post-partum, une régression de 25 % des lésions du col utérin observées au cours de la grossesse, mais aussi une progression dans un certain nombre de cas. Selon cet auteur la plupart des lésions "significatives" et, en particulier, les cancers in situ persistent ou progressent.

En 1964, Jones (311) suit 25 000 femmes ayant un frottis anormal constaté au deuxième trimestre de la grossesse jusqu'au diagnostic définitif par conisation trois mois après l'accouchement. D'après cette étude les lésions trouvées durant la grossesse seraient similaires à celles trouvées en dehors de persisteraient, si on ne les traite pas. Cependant, en ce qui concerne les dysplasies, l'auteur ne peut exclure la possibilité d'une

...

régression si les malades avaient été suivies plus longtemps, Reagan ayant démontré que les dysplasies constatées durant la grossesse ne donnant lieu à l'involution que six mois après l'accouchement

En 1964, Richart (587) effectue des études de culture tissulaire similaires à celles de Zinser, mais concernant cette fois-ci les dysplasies du col utérin et le cancer in situ. Selon Richart il n'y a pas possibilité de différencier ainsi ces deux lésions selon leur aspect morphologique.

En 1964, Sokolovski (672) insiste comme De Brux sur la prolifération des cellules "de réserve" dans les lésions bénignes du col utérin. Le développement du cancer serait lié à un retard dans le développement de l'épithélium stratifié.

Hillemanns (268), en 1964, pose la question : est-ce qu'une thérapeutique à long cours par les agents progestatifs peut activer un état préliminaire précancéreux" ? Il effectue une étude chez 112 femmes prenant l'Enovid. Dans le groupe des femmes présentant une dysplasie il note une "progression modérée vers la malignité" sans toutefois noter de transformation en cancer.

Selon une étude d'Old (537) en 1965, le cancer in situ peut persister sur des périodes allant jusqu'à 10 ans, ou après biopsie ou conisation, soit régresser soit, rarement progresser vers l'invasion.

Madej (440), en 1965, dit que bien que la plupart des cancers du col aient un développement biphasique, comportant un premier stade intra-épithélial et un deuxième stade avec invasion stromale, il existe des formes avec invasion immédiate de la couche basale, sans modification intra-épithéliale. Il illustre ce fait par trois cas, avec invasion microscopique à partir de la couche basale sans modification intra-épithéliale.

Selon Coupez (121), en 1965, les dysplasies irrégulières de l'épithélioma in situ évolueraient à partir d'éléments cylindriques ou malpighiens d'anciennes cicatrices dysplasiques bénignes, faisant elles-mêmes suite à une épidermisation atypique d'origine métaplasique, au niveau d'un ectropion.

En 1965, Reid (579) relie l'origine du cancer du col utérin à une période de stimulation des cellules de la région d'une métaplasie, dont le génome est sensible aux mutagènes du fait de la synthèse accrue d'ADN.

En 1966, Donat (163) note avec Reagan, que les cellules du cancer in situ peuvent se développer à partir d'une transformation dysplasique, laquelle persiste d'ailleurs dans 80 % des cas. La cytologie permettrait de distinguer le degré d'anomalie, et dans le cas des lésions dysplasiques mineures permettrait de suivre la lésion qui peut soit persister, soit régresser, soit évoluer vers une lésion plus grave.

...

En 1967, Zilahi (795) suit 316 dysplasies découvertes au cours de la grossesse et dans les suites des couches, sur des périodes allant de une à six années.

Il constate : - dans 158 cas une régression totale, et ceci le plus souvent chez la femme de plus de 30 ans ;

- dans 121 cas une persistance de la dysplasie, et ceci le plus souvent chez la nullipare ;

- dans 33 cas une progression de la lésion.

L'auteur conclut qu'il est difficile de distinguer au cours de la grossesse des dysplasies "vraies" qui persisteraient de "modifications dysplasiques" qui disparaîtraient spontanément.

Selon Reagan, en 1967, (577), un même stimulus provoquerait des lésions de type différent chez la femme selon la structure de l'épithélium atteint :

- épithélium malpighien stratifié : dysplasie (pouvant évoluer) ou cancer kératinisant ;
- épithélium métaplasique avec infférenciation de type malpighien : même type de lésion ;
- épithélium métaplasique immature : 3 étapes :
  . 1 - métaplasie atypique
  . 2 - cancer in situ à grandes cellules ; et éventuellement
  . 3 - cancer invasif plus ou moins différencié ;
- épithélium cylindrique : prolifération des cellules de réserve aboutissant à un cancer in situ à petites cellules.

Selon Jakubecz, en 1967, (302), il serait possible, chez la femme, de distinguer atypies véritables progressant parfois vers le cancer in situ et les "pseudo-atypies" qui régressent, en donnant de l'Ovestin (Oestriol) qui permet d'écourter la période d'observation par colposcopie et cytologie.

Pour Ayre (42), en 1967, ce sont les progestatifs oraux qui peuvent faire régresser des lésions "pré-cancéreuses minimes". Cependant ce traitement hormonal n'aurait qu'un effet inhibitoire modéré sur les dysplasies irrégulières et le cancer in situ.

Selon Coppleson, en 1967, le cancer du col utérin se développe à partir d'une métaplasie (119).

En 1967, Denoix (155) insiste sur l'importance de l'étude du mécanisme d'invasion du cancer.

En 1967, Robert (599 c) soutient l'hypothèse selon laquelle une proportion notable de cancers indifférenciés vient des "cellules de réserve" de Meyer qui conservent le potentiel de canal de Muller dont elles sont originaires. Il cite comme cas plaidant en faveur de cette théorie :

- les cancers "cylindroïdes", forme de passage entre les épithéliomas malpighiens et les adénocarcinomes ;

...

- les cancers "à double potentialité", comportant des zones cylindriques et des plages de cellules indifférenciées ;
- un cas de cancer intra-épithélial malpighien dans sa partie inférieure et cylindrique dans l'endocol.

En 1968, Hulka (291) suit des femmes par des frottis pouvant se ranger en trois classes :

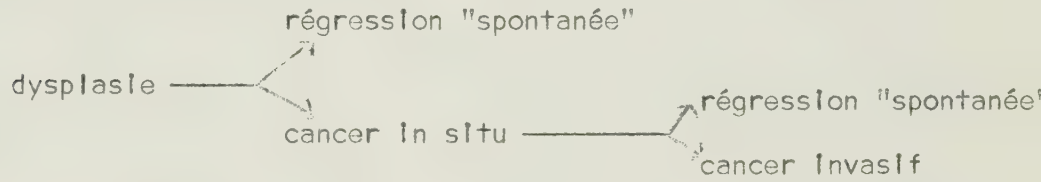
1° Négative ;

2° Atypique : cellules dyskaryotiques de type superficiel et/ou intermédiaire ;

3° Suspecte, avec cellules dyskaryotiques d'origine parabasale ou positive avec cellules malignes manifestes.

En suivant, en particulier 480 femmes dont le premier frottis était atypique, Hulka constate que 16 % ont un frottis suspect en une ou deux années. Parmi celles qui n'ont pas présenté un frottis suspect dans cet intervalle le taux de progression se stabilise entre 3 et 5 % par année. Le pourcentage de frottis atypiques ayant régressé vers la classe négative augmente dans la première année d'observation, à des examens pratiqués à trois mois d'intervalle.

En 1970, Fagnani (176 b) propose, au cours d'une rencontre O.M.S.-I.N.S.E.R.M., un modèle d'"histoire naturelle" du cancer qui peut être schématisé ainsi :



Ce modèle est considéré par ailleurs avec le dépistage.

En 1970, De Brux (150 b) publie un travail concernant les lésions cervicales observées au cours de traitements par les oestro-progestatifs de synthèse (dans un but contraceptif).

Il s'agit d'une étude portant sur "plus de 11 000 patientes soumises à des traitements combinés et dont les frottis cervicaux ont été examinés soit avant toute prise de traitement, soit en cours de traitement et/ou à la suite de quelque incident clinique..Chaque fois que cela a été nécessaire, nous avons obtenu les biopsies cervicales correspondantes aux atypies cytologiques et qui ont été prélevées sous colposcopie".

De Brux conclut ainsi :

"Les oestro-progestatifs combinés augmentent le nombre des atypies mais non celui des carcinomes du col dans un pourcentage égal à celui de la gravidité".

"La moitié des lésions suspectes s'améliorent sans toujours disparaître complètement, les autres stagnent ou s'aggravent".

"Aucun critère histologique ou cytologique actuel ne permet d'en prévoir l'évolution".

...

Par ailleurs, en 1971, De Brux (150) ébauche une théorie évolutive de la cellule qui se cancérise :
"Sous l'influence d'un "facteur cancérigène", une cellule ou un groupe de cellules subit une mitose "hétérogène" qui traduit une mutation altérant (initiant) une ou plusieurs unités génétiques. Cette initiation va se transmettre aux cellules-filles par le jeu des mitoses "homogènes" qui ainsi perpétuent cette perturbation. On aboutit alors à la constitution d'un épithélium anormal..."
... Une nouvelle mitose "hétérogène", témoin d'une autre mutation aggravera par l'intermédiaire des mitoses homogènes l'architecture de l'épithélium. Ainsi la désorganisation progressive de l'épithélium peut être classée en cinq stades successifs"...la cellule prenant à chaque mutation une autonomie de plus en plus étendue et échappant progressivement aux lois de l'homéostasie.
"L'aboutissement est la cellule tumorale "dormante" encore dépendante, inapte à l'envahissement des tissus et caractéristique du carcinome in situ. Cette dormante peut être "levée" par une nouvelle et dernière mutation qui transforme le carcinome intra-épithélial en cancer envahissant (Boutwell). La rapidité avec laquelle se produit chaque nouvelle mutation est variable...".
"Mais la cancérisation peut s'arrêter à chaque stade s'il ne se produit aucune mutation nouvelle..."
"Selon cette hypothèse, une lésion dysplasique n'aboutirait pas obligatoirement au carcinome in situ. Son évolution vers le cancer dépend de facteurs spécifiques.." pour les mitoses hétérogènes "et de facteurs non spécifiques" pour les mitoses homogènes.

Comme argument en faveur de cette hypothèse, De Brux cite les travaux récents en cytogénétique montrant "dans le carcinome intra-épithélial l'existence d'anomalies chromosomiques beaucoup plus nombreuses et plus graves que dans les dysplasies".

Enfin, dans un article concernant les oestro-progestatifs oraux, à paraître en 1972, dans le n° 3 de Pathologica Europea, De Brux suit par la cytologie en effectuant au besoin des biopsies sous colposcopie, un groupe de 4 837 femmes "utilisant des oestro-progestatifs mini-dosés", et un groupe de 610 femmes sous traitement séquentiel. Alors que son étude antérieure de 11 090 femmes utilisant des oestro-progestatifs fortement dosés lui avait permis de dire que ces produits "déterminent des atypies cervicales plus nombreuses que chez la femme sans contraception" il conclut au contraire que les "produits "mini-dosés" ainsi que les traitements dits "séquentiels" semblent ne pas avoir de retentissement sur les cellules cervicales". De plus, "les anomalies cervicales au cours de ce type de contraception se raréfient et même deviennent moins nombreuses que chez les femmes de tout venant : peut-être en raison des précautions prises avant le début de la contraception".

De Brux conclut en disant que cette "expérience doit être considérée comme une occasion privilégiée qui permet de mieux apprécier l'importance des dosages et surtout des interrelations des hormones sur le métabolisme cellulaire et sur la mitose.

Nous terminerons en rappelant les incertitudes qui persistent en ce qui concerne l'évolution des lésions du col utérin et la nécessité d'étendre les observations de longue durée.

...

VI - PROBLEMES SOULEVES PAR UNE CAMPAGNE DE DEPISTAGE DES FORMES PRECOCES DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Lorsqu'on envisage une campagne de dépistage du cancer du col utérin l'on se trouve confronté à des problèmes d'ordre pratique dont nous retiendrons cinq :

1 - La population à examiner.
2 - La périodicité des examens.
3 - Les méthodes de dépistage dont on peut disposer.
4 - La valeur de chacune de ces méthodes et la conduite à tenir.
5 - Le coût pour un cancer détecté et les bénéfices escomptés pour la population soumise au dépistage.

A - La population à examiner : population à haut risque et taux de participation

La population à examiner présente certaines caractéristiques :
- d'âge ;
- de groupement socio-économique ;
- de parité.

Il s'agit de savoir si l'on veut s'adresser de préférence à la population à "haut risque" pour le cancer du col ou à une population générale (au quel cas il faudra tenter d'y inclure la population à haut risque, sans quoi ce dépistage risque d'être peu efficace).

En effet, on se heurtera toujours au problème du taux de participation qui dépend des moyens de propagande utilisés, mais aussi du type de femmes auxquelles on s'adresse et des méthodes mises en oeuvre dans un cadre d'examens choisi.

On peut aussi se poser la question de l'intérêt du dépistage en cours de grossesse.

Selon Younge, en 1949, (790), si l'on veut effectuer un dépistage du cancer in situ du col de l'utérus parmi les tranches d'âge où la prévalence est maximum il faut examiner les femmes entre 25 et 50 ans. Le taux maximum des cancers in situ est observé entre 30 et 35 ans et l'âge moyen, 38,7 ans, est inférieur de 9,3 années à celui constaté pour le cancer invasif du col.

Selon Bourg et Gompel (79), en 1954, "L'aspect uniforme et caractéristique de la cytologie gravidique après trois mois rend facile la détection des éléments suspects au cours de la grossesse.

Cependant, n'oublions pas les réserves émises par ces auteurs concernant l'évolution de certaines lésions au cours du post-partum.

Pour Greene (240), en 1958, on a intérêt à inclure dans le dépistage du "cancer pré-invasif" les femmes en période de grossesse puisque le comportement de la lésion est le même qu'en dehors de la gestation.

...

Selon les données de MacKay (463), en 1959, un dépistage des femmes entre 30 et 50 ans permettrait de tenir compte de l'âge moyen des dysplasies (34,9 ans) du cancer in situ (38 ans), et du cancer invasif (48 ans).

Sans parler de population à "haut risque" l'auteur note parmi 129 dysplasies suivies, l'évolution d'un certain nombre de cas vers le cancer in situ ou le cancer invasif de plus de 12 mois.

A la table ronde de Broca de 1961, concernant l'épithélioma intra-épithélial du col utérin au cours de la gestation, Held déclare : ..."nous pensons que, malgré toutes les objections qui ont été émises, la grossesse reste un moment à prendre en considération pour le dépistage de l'épithélium pathologique" (492).

Les résultats des travaux de Kaufman (492) vont dans le même sens puisqu'il trouve une prévalence comparable du cancer in situ chez la femme en dehors de la gestation et en période de grossesse, et une tendance évolutive semblable.

En 1962, Graham et Sotto parviennent à la même conclusion en ce qui concerne la prévalence et l'évolution du cancer in situ chez la femme enceinte.

En 1962, Osband (541) affirme aussi l'intérêt de pratiquer le frottis de dépistage chez la femme enceinte, en citant 18 cas de cancer in situ ainsi découverts.

De même, pour Schulman (650), en 1962, le frottis de dépistage peut être pratiqué pendant la grossesse, puisque les cancers in situ diagnostiqués sont des lésions qui ne régressent pas dans le post-partum.

Après étude cytologique, chez 3 873 femmes enceintes, dont 49 présentaient un frottis anormal, Rutledge parvient à une conclusion semblable, en 1962 (616).

Rappelons qu'en 1962, Nuovo (91) affirme que le cancer in situ au cours de la grossesse est la même lésion que le cancer in situ constaté en dehors de celle-ci.

Selon Fidler, en 1962, (181), le dépistage du cancer du col utérin devrait inclure toutes les femmes de plus de 20 ans ayant une vie sexuelle active, toutes les femmes mariées, et toutes les femmes en période de grossesse.

En 1962, Stern constate que le taux le plus élevé pour les dysplasies est observé entre 20 et 29 ans ; et pour le cancer in situ entre 30 et 39 ans. Ainsi on aurait intérêt à inclure dans le dépistage les femmes de ces tranches d'âge (683).

Surtout, Stern constate que le groupe de femmes présentant une dysplasie à un premier frottis constitue un groupe à "haut risque" pour le cancer in situ du col (taux d'incidence du cancer in situ plus élevé par rapport à un groupe de femmes ayant une cytologie antérieure négative).

En 1963, Lerch et Okagaki (423) disent l'intérêt de soumettre les femmes présentant une dysplasie à des examens cytologiques et colposcopiques répétés. Ils rapportent deux cas de dysplasies, parmi 80, ayant évolué vers le cancer in situ, l'un en 15 mois et l'autre en 20 mois.

...

De même, selon Gompel [illegible], en 1963, le groupe des femmes ayant une dysplasie présente un haut risque de développement du cancer in situ ou invasif et nécessite une surveillance particulière.

En 1963, Sedlis (652) dit l'intérêt de soumettre les femmes enceintes à un frottis prénatal, ce qui permettrait le dépistage du cancer du col dans une population à haut risque (femmes ayant des grossesses multiples et allant à l'hôpital municipal) qui normalement participerait peu à une campagne de dépistage.

Selon les travaux de Richart (583), en 1963, on pourrait pratiquer le dépistage en période de grossesse, les dysplasies et le cancer in situ y ayant la même signification qu'en dehors de celle-ci.

Il en serait de même selon les travaux de Jones, en 1964, (311).

Cependant, en ce qui concerne les dysplasies suivies par ces deux auteurs on note la courte période de surveillance dans le post-partum.

En 1964, Boutselis affirme l'intérêt de pratiquer le frottis de dépistage au cours de la grossesse, la femme enceinte de 26 ans présentant en particulier une prévalence élevée du cancer in situ du col (80).

En 1964, Williams (781) pratique le dépistage cytologique chez la femme enceinte. Il trouve un taux de 1 pour 900 cancers in situ, ces cas étant observés entre l'âge de 18 et 44 ans ; un taux de 1 pour 2 000 pour les cancers invasifs du col utérin.

De même Nelson (517), en 1964, insiste sur la valeur des examens cytologiques en période de grossesse, pour le dépistage du cancer in situ ou invasif. Il cite par ailleurs les travaux de neuf auteurs qui sont du même avis.

En 1964, Stern (684), après un dépistage de masse du cancer du col utérin, et la mise en observation des ca. de dysplasie, durant des périodes allant de six mois à neuf années, affirme qu'il s'agit là d'une population à "haut risque" pour le cancer.

En effet, elle trouve un taux de progression des dysplasies vers le cancer in situ de 64 pour mille, c'est-à-dire une incidence supérieure de plus de mille fois à celle du cancer in situ parmi une population ne présentant pas de dysplasie (0,04 pour mille).Ce taux de progression est surtout important chez la femme de moins de 45 ans.

De plus, l'auteur considère que les cancers qui se développent chez une femme ayant une cytologie antérieure négative correspondent en fait : - dans 85 % des cas à des femmes avec des antécédents de dysplasie suivie d'une régression qui précède la récidive néoplasique ;

- dans 15 % seulement des cas à des femmes sans aucun antécédent de dysplasie.

D'après ces considérations le dépistage devrait être orienté non seulement vers la découverte du cancer in situ mais vers celle des dysplasies.

Selon les travaux de Lundin, en 1965, (435), le dépistage du cancer du col utérin devrait s'adresser en priorité aux femmes ayant une vie sexuelle active, aux femmes mariées et aux femmes de bas niveau socio-économique.

...

En 1965, Chevallier préconise le dépistage systématique du cancer du col utérin par le frottis pratiqué lors de la grossesse, après une étude portant sur 62 740 femmes enceintes ayant permis de trouver un taux de 0,11 % pour le cancer in situ, et un taux de 0,09 pour le cancer invasif :

"Le cancer intra-épithélial est retrouvé avec un maximum de fréquence chez les femmes enceintes de 31 à 35 ans, ce qui rejoint les constatations faites en dehors de la grossesse par d'autres auteurs (Carter, Parker, Boyd). Les femmes très jeunes ne sont pas pour autant épargnées (10 % des femmes du groupe avaient entre 15 et 20 ans) ce qui plaide pour un dépistage systématique, quel que soit l'âge de la femme enceinte.

De même, en 1965, Nemes (519) préconise les examens cytologiques périodiques pendant la grossesse, après découverte de quatre cancers in situ et de treize cancers invasifs parmi 6 000 femmes enceintes.

Jones, aussi, en 1965, dit qu'il faut inclure la femme enceinte dans le dépistage cytologique du cancer du col utérin (312).

Lane, qui considère les cas obstétricaux comme un groupe à haut risque pour le cancer du col affirme, en 1965, l'intérêt du dépistage lors des examens pré et post-nataux.(411).

En 1966, Virkkunen (736) propose la pratique d'un frottis de routine lors de l'examen post-natal obligatoire, cet examen pratiqué chez 1 987 femmes lui ayant permis de dépister trois cancers du col dont deux lésions in situ.

Kovacic (392), en 1966, souligne la nécessité d'un dépistage cytologique du cancer du col utérin en période de grossesse, après une étude portant sur 15 695 femmes enceintes :

- les frottis pratiqués parmi 9 014 d'entre elles ayant permis de découvrir 18 cancers in situ (1,9 pour mille) et 8 cancers invasifs précoces (0,88 pour mille) ;
- l'examen sans cytologie ayant permis de découvrir parmi 6 681 d'entre elles 5 cancers in situ (0,75 pour mille) et 6 cancers invasifs (0,89 pour mille) dont 4 cancers avancés.

En 1966, Rad (565) déduit de la campagne de dépistage du cancer du col menée en Colombie Britannique la validité du diagnostic chez la femme enceinte. La prévalence du cancer in situ est d'ailleurs légèrement supérieure chez celle-ci par rapport à la femme en dehors de la grossesse (1,8 pour mille au lieu de 1,4 pour mille dans une population générale).

Selon Aitken-Swan (5), en 1966, les femmes ayant eu cinq grossesses ou plus constituent une population à haut risque pour le cancer du col utérin, surtout lorsqu'elles sont âgées de moins de 35 ans.

Mali (443), en 1966, au cours d'un dépistage de masse du cancer du col, constate une proportion élevée de dysplasies chez la femme enceinte : 1 sur 40 des dysplasies découvertes le sont chez la femme enceinte.

Suppi (690), en 1965, dit qu'en cours de grossesse la nature néoplasique ou métaplasique d'une lésion du col utérin peut soulever le doute.

...

En 1966, Campion (105) dit :
"Un moyen de rendre le dépistage plus efficace, et par conséquent moins onéreux, serait de le limiter à une population "à haut risque". Parmi les critères qu'on pourrait retenir, il faut citer des critères :

- anamnestiques :

. l'âge ; la période d'incidence maxima est 45-50 ans (pour le cancer invasif, car pour le cancer in situ elle est autour de 37 ans) ;
. l'âge de début des relations sexuelles et leur fréquence ;
. la multiparité ;
. l'hygiène de la femme en rapport avec les conditions socio-économiques ;
. l'hygiène du conjoint (circoncision) ;

- cliniques :

. la présence de lésions inflammatoires ou dysplasiques locales".

Davis (139), en 1966, dit l'intérêt, au cours d'une campagne de dépistage, de désigner une population à "haut risque" à examiner de préférence. Il ne faut pas la choisir parmi la population générale en fonction des critères épidémiologiques classiques des maladies vénériennes : groupe de bas niveau socio-économique, coït précoce et mariage précoce ; mais il faut tenir compte avant tout de l'âge.

En effet, Davis propose d'orienter le dépistage vers le groupe d'âge de 30 à 45 ans, en tenant compte du haut taux de passage du cancer in situ vers le cancer invasif entre 40 et 50 ans, et donc de l'urgence (et de la rentabilité) du dépistage à partir de 30 ans.

D'autre part, la moitié des cancers invasifs étant manifestes avant l'âge de 50 ans, et l'incidence du cancer in situ étant négligeable après 50 ans, cet examen de 16 pour cent de la population féminine de plus de 20 ans permettrait d'éradiquer 90 % des cancers invasifs.

En 1966, Linden (430) trouve que la proportion des femmes présentant un cancer in situ par rapport aux cancers invasifs du col s'élève dans une population qui bénéficierait du dépistage.

Il cite le registre de Californie, en 1960 : la proportion des cancers in situ est élevée surtout chez la femme jeune :

- près de 90 % des cancers constatés chez la femme de moins de 25 ans sont in situ ;
- moins de 15 % des cancers constatés chez la femme de 75 ans ou plus sont in situ.

D'autre part, Linden constate que le dépistage, même aux Etats-Unis, n'est pas fait d'une façon uniforme et qu'ainsi :
- en 1961, seulement 30 % des femmes avaient été soumises à un dépistage cytologique dans l'ensemble du pays ;
- en 1962, 50 % des femmes d'Almeda County, Californie avaient subi un tel dépistage ;
- en 1961, 62 % des femmes de la ville de San Diego avaient eu un frottis ;
- en 1962, 72 % des femmes de San Diego County, Californie (en dehors de la ville) avaient eu un frottis.

...

Ainsi, si on est arrivé à un haut chiffre de participation du dépistage dans la région de San Diego, c'est que l'effort de propagande et de mise en place des infrastructures nécessaires a été particulièrement important.

Le taux de participation est encore plus élevé à Shelby County, Memphis, où 83 % des femmes blanches de plus de 20 ans avaient eu au moins un examen cytologique en 1963, onze années après le début d'une campagne de dépistage dans cette région (mais le taux de participation n'est que de 69 % chez la femme noire). C'est ainsi, que dans une publication de 1966, Kashgarian (333) insiste sur l'importance de la propagande et de l'information parmi la population que l'on veut intéresser au dépistage.

Koch, en 1966, (364), parmi une population de classe moyenne de 30 à 45 ans de la région de Frederiksberg, constate une forte participation : 84,7 % liée à l'acceptation par la population intéressée des méthodes employées.

En 1966, Naguib dit l'intérêt du dépistage du cancer cervical chez la femme entre 30 et 45 ans, et en particulier chez la femme mariée tôt et ayant sa première grossesse à un âge jeune (510).

Crapanzo (123), en 1966, considère le groupe de femmes présentant un frottis avec des cellules dyskaryotiques superficielles et intermédiaires comme une population à "haut risque" pour le cancer in situ, et méritant d'être surveillée par la cytologie répétée.

De manière semblable, en 1966, Varga (732) affirme que les femmes présentant des dysplasies constituent un groupe à haut risque pour le cancer du col. Mais il présente un chiffre qui regroupe en fait, d'une part un certain nombre de cas où les deux lésions sont associées d'emblée et d'autre part un taux de progression des dysplasies vers le cancer.

En 1967, Kramer (394) dit que les femmes ayant des dysplasies méritent une surveillance particulière à long terme, dans la mesure où, s'il existe des régressions liées le plus souvent à la biopsie ou à la cautérisation, un certain nombre de cas peuvent donner lieu à des récidives et à une évolution vers le cancer in situ.

De même, en 1967, Mali (445) constate que le groupe de femmes présentant une dysplasie constitue une population à haut risque pour le cancer du col, puisque, malgré un certain nombre de lésions évoluant vers la régression, le taux de progression constatée par l'auteur, après une période d'observation de trois ans, est de 5 %.

Novak (530), en 1967, cite plusieurs auteurs selon lesquels de l'ordre d'un quart des dysplasies modérées progresseraient vers le cancer in situ ou seraient associées d'emblée à un tel cancer.

Par ailleurs, selon Novak, environ le quart des cancers in situ évolueraient vers l'invasion en cinq années, et environ la moitié en dix années.

Le dépistage devrait tenir compte de l'âge moyen des différentes lésions, selon Novak : - 34,9 ans : dysplasies irrégulières ;
- 38,- ans : cancer in situ ;
- 48,- ans : cancer invasif.

...

Pour Dunn (166), en 1967, le dépistage doit tenir compte de l'incidence maximum du cancer in situ, entre 25 et 29 ans, la dysplasie survenant chez la femme plus jeune et le cancer invasif chez la femme plus âgée.

En 1967, Stern (685), après l'étude de l'influence de 20 variables sur la promotion du cancer du col conclut à l'importance du "comportement sexuel", de l'âge précoce du mariage, de la religion et de la circoncision du partenaire, dans la définition d'un groupe à "haut risque".

Cependant, en 1967, une étude comparative de l'incidence du cancer du col chez la femme musulmane et la femme chrétienne permet à Kamal (324) de retenir comme caractéristiques définissant la population à "haut risque", le jeune âge lors du mariage et le bas niveau socio-économique, mais par contre de rejeter l'influence de l'absence de circoncision du partenaire.

En 1967, Micholet (476), insiste sur l'importance de l'âge dans la définition du groupe devant être soumis au dépistage qui "doit donc porter principalement sur les sujets relativement jeunes tant pour les affections prédisposantes que pour les cancers les plus sûrement curables". :

"Le pourcentage des femmes de moins de 40 ans présentant une lésion quelconque est de 50 % contre 30 % chez les femmes de plus de 55 ans".

"Le maximum du dépistage se situe dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 44 ans pour les cancers intra et dans celle postérieure à 55 ans pour les cancers invasifs".

D'autre part, d'après Micholet, le groupe haut risque pour le cancer du col est caractérisée par une parité élevée.

Selon Rochet ( ), en 1967, il existe un certain "terrain" du cancer du col, caractérisé par :

1° L'âge : le pic de fréquence se situant très nettement entre 35 et 50 ans ;

2° L'activité génitale : exceptionnel chez la vierge, rare chez la nullipare, le cancer du col est fréquent chez la multipare ;

3° L'infection cervico-vaginale chronique et toutes les dyskératoses du col.

Pour Henrion (261 b), en 1967, bien que la grossesse rende l'interprétation des frottis très difficile, les erreurs se faisant plutôt "en plus qu'en moins", le dépistage du cancer du col aurait un certain intérêt chez la femme enceinte puisque : "le cancer du col se rencontre chez les multipares entre 30 et 40 ans, particulièrement chez les femmes qui ont eu des grossesses précoces et répétées".

D'autre part, selon Henrion, la fréquence du cancer in situ peut être évaluée à 1 pour 500 chez la femme enceinte, et le taux de persistance de cette lésion serait de 78,4 % c'est-à-dire de même valeur que chez la femme en dehors de la grossesse.

...

De même, en 1967, Mac Gregor (437) insiste sur la valeur du dépistage du cancer du col chez la femme enceinte, cette mesure lui ayant permis d'atteindre un taux de participation de 76 % parmi les femmes mariées de 25 à 60 ans de la ville d'Aberdeen.

Selon Rogers (602), en 1967, on aurait intérêt à pratiquer le dépistage chez la femme enceinte, la prévalence du cancer in situ du col étant élevée dans ce groupe.

Cependant, rappelons que si le cancer in situ au cours de la grossesse ne semble pas poser de problèmes pour Zilahi (795), en 1967, par contre cet auteur insiste sur la difficulté de distinguer en période gravidique les dysplasies "vraies" des modifications dysplasiques disparaissant spontanément.

En 1967, en Colombie Britannique, Worth (785), constate que parmi les femmes répondant moins bien au dépistage, sont celles de 20 à 30 ans surtout de bas niveau socio-économique, et que la façon la plus efficace d'augmenter le taux de participation dans ce groupe est de pratiquer le dépistage chez toutes les femmes enceintes.

Sablinska parviendrait à la même conclusion, puisqu'en 1967 (621) il constate que le grand nombre d'accouchements et d'avortements chez la femme de moins de 30 ans augmente le risque du cancer du col (alors que chez la femme de plus de 50 ans le nombre de grossesse n'intervient pas).

Pour Figge (185), en 1967, afin d'augmenter le taux de participation parmi la population à haut risque pour le cancer du col il faudrait centrer l'effort au niveau de la communauté, dans des cliniques subventionnées et des centres de planning familial qui permettraient d'atteindre les femmes jeunes de bas niveau socio-économique présentant des grossesses multiples.

Selon Ferguson (178), en 1967, il est important de sélectionner parmi les femmes jeunes la population à haut risque nécessitant une surveillance particulière.

Après simple convocation dans une clinique de dépistage, Irwin (296), en 1967, relève un taux de participation de 57,5 % ce qui semble indiquer que l'emploi de cette seule méthode soit insuffisante.

En 1967, Koch (365) constate un taux de participation de 77 % à deux dépistages successifs, ce qui est appréciable.

Kauraniemi (338), en 1967, au cours d'un dépistage pratiqué le plus souvent par des sages-femmes et des infirmières dans des centres de maternité, parvient à un taux de participation de 78,5 %.

Pour Liu (432), en 1967, l'effort de dépistage devrait être porté sur l'augmentation de la population soumise aux examens, le taux de la population non examinée se présentant aux examens ne s'accroissant que lentement.

En 1968, Mac Taggart (439) parvient à un taux de participation de 86,7 % dans une communauté, après convocation par une lettre provenant d'un praticien, suivie d'une deuxième lettre en absence de réponse, puis d'une visite à domicile ; l'examen pelvien et cytologique étant pratiqué par une femme médecin.

...

Pour Spreafichi (676), en 1968, dans le dépistage du cancer du col il faut tenir compte de l'orientation psychologique et culturelle de la population considérée.

Selon Vaillant (11), en 1968, on pourrait accroître le taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus en faisant celui-ci dans le cadre des programmes de planning familial.

En 1968, Jones (314) dit l'intérêt de pratiquer le dépistage du cancer chez la femme enceinte et ceci après un travail portant sur 5 années, ayant amené à la découverte d'un taux élevé de cancers in situ.

De même, selon Smith (671), en 1968, il est important de pratiquer un dépistage cytologique en période de grossesse, le taux des cancers in situ étant élevé, et ces lésions n'étant pas modifiées dans le post-partum.

Vaillant (726), en 1968, ayant utilisé le personnel paramédical et les services de santé existants pour l'examen de femmes enceintes, conclut que le dépistage en période de grossesse est efficace et peu coûteux (taux de 8 pour mille cancers in situ et 5 pour mille cancers invasifs).

Pour Dumont (164), en 1968, il est important de pratiquer un dépistage systématique colposcopique et cytologique du cancer du col au cours de l'examen post-natal. Cependant, en raison de grand nombre d'accouchées ne se présentant pas aux consultations post-natales (plus de 70 % selon l'auteur) on aurait intérêt à pratiquer le dépistage au cours de la grossesse ou même lors du post-partum immédiat.

Sall (623), en 1968, insiste aussi sur la valeur du frottis systématique en période de grossesse. Il constate que l'âge moyen des femmes présentant un cancer in situ est de 34,1 ans, leur parité moyenne étant entre 4 et 5 enfants.

En 1968, Johnson (309), qui a pratiqué durant cinq années le dépistage chez toutes les femmes venues en gynécologie et en période de grossesse ou de post-partum à l'hôpital de femmes de Boston, trouve que le groupe des dysplasies constitue un groupe à "haut risque" pour le cancer in situ, l'incidence de cette atteinte étant plus élevée que parmi le groupe de femmes à cytologie négative. Le cancer in situ s'installerait lors d'une période de récidive, l'évolution des dysplasies semblant être caractérisée par des périodes de régression et de récidive.

Selon Pecorari (548), en 1968, le dépistage le plus efficace du cancer in situ du col utérin serait permis par l'examen de la femme en période d'activité génitale.

En 1968, Rotkin (610), après étude de 7 groupes de variables pouvant être liés au groupe à "haut risque" pour le cancer du col utérin conclut à l'importance de deux facteurs :

1° L'âge du premier coït ;

2° Le niveau socio-économique bas.

...

Pour Hammond (255), en 1968, les femmes présentant un frottis classe III, sans cellules néoplasiques, et celles présentant une symptomatologie gynécologique de type métrorragie ou leucorrhée, constituent un groupe à haut risque pour le cancer in situ et invasif du col utérin.

Keighley (342), en 1968, affirme que les prostituées sont parmi la population à haut risque pour le cancer du col, et en ceci s'opposeraient aux femmes pratiquant la monogamie stricte (observation de Pjaertoft (187).

Moghissi (481), en 1968, retrouve un groupe semblable exposé au cancer du col : les femmes emprisonnées, caractérisées par la variabilité de leurs partenaires et le début précoce des rapports sexuels.

En 1968, Ramioul (D-162 ter) construit une courbe de fréquence du cancer du col qui présente un premier pic à 35 ans (qui correspondrait aux lésions in situ) ; et un deuxième pic à 50 ans (qui correspondrait aux lésions invasives). Cependant il faut tenir compte du taux de participation maximum au dépistage qui est situé entre 50 et 60 ans selon cet auteur.

Sikora (660), en 1968, dit l'intérêt d'inclure dans le dépistage les femmes de moins de 30 ans.

Fidler, en 1968, (182) revient sur les problèmes rencontrés au cours de la campagne de dépistage en Colombie Britannique concernant le taux de participation, atteignant ici 75 %, mais parmi les femmes ayant un niveau socio-économique et culturel élevé alors que parmi les femmes qui échappent au dépistage il y à un groupe pour lequel le risque de développer un cancer est grand

En 1968, Micholet (477), qui enregistre un taux de participation de 60 %, élevé en particulier parmi des femmes présentant une symptomatologie gynécologique (groupe haut risque), dit l'intérêt d'inclure aussi dans le dépistage les femmes multipares, les femmes entre 40 et 45 ans pour le cancer invasif et les sujets plus jeunes dans la mesure où l'on s'intéresse aux "lésions préinvasives".

Hulme (293), en 1968, dans le Connecticut, constate que l'âge moyen d'incidence maximum du cancer in situ du col utérin a varié avec l'amélioration des techniques de dépistage :

- en 1949-1956 : 40-49 ans ;
- en 1961-1962 : 30-39 ans.

Pour Dunham (165), en 1968, le dépistage du cancer du col doit s'adresser plus particulièrement aux femmes de bas niveau socio-économique, habitant dans les régions urbaines et pour lesquelles l'âge du premier rapport sexuel est précoce et le nombre des grossesses est supérieur à trois.

Way (761), constate en 1968, que la population à haut risque pour le cancer du col est caractérisé en particulier par le nombre des partenaires et la fréquence des mariages (femmes mariées plus d'une fois) et d'autre part définit des âges moyens :

- pour le cancer in situ : 31-40 ans ;
- pour le cancer microinvasif : 41-50 ans ;
- pour le cancer "clinique" : 51-60 ans.

...

Rappelons que Hulka (291), en 1968, dit que les femmes présentant une dysplasie superficielle ou intermédiaire constituent un groupe à haut risque pour le cancer du col.

En 1969, Lachapele (404), après une étude de dépistage du cancer du col utérin dans diverses collectivités, conclut que pour augmenter le taux de participation il faut créer un climat de confiance et rassurer les femmes plutôt que d'axer l'information sur la notion de peur. Un effort de persuasion permanent doit être entrepris en particulier par les médecins, les assistantes sociales, les infirmières et les institutrices. Une propagande doit être faite par les organismes féminins, l'O.R.T.F. et sur les lieux de travail.

Pour Marchant, en 1969, (477 b) lorsqu'on tâche d'augmenter le taux de participation du dépistage du cancer du col l'on doit tenter d'atteindre les 15 % de femmes qui ne se présentent pas habituellement alors qu'elles constituent un groupe à haut risque parmi lequel 85 % des cancers seraient présents.

Marchant souligne, en particulier, l'intérêt des examens cytologiques systématiques au cours des visites prénatales.

En 1969, Marynowski (454) et McLaren (467) disent l'intérêt du dépistage du cancer du col utérin au cours de la grossesse.

A la table ronde INSERM-OMS de 1970, à Genève, l'on insiste sur le décalage de dix années entre le début d'une campagne de dépistage et le début de la participation importante (la participation décrivant une courbe de S déterminée par les statisticiens et vérifiée par les expériences américaines et canadiennes en Colombie Britannique).

Dans une revue bibliographique du Lancet de 1970, est posée la question du dépistage du cancer du col utérin :

- soit chez toutes les femmes de 25 à 50 ans d'une communauté ;
- soit en centrant l'effort sur les groupes à "haut risque" (408).

Repond (579 b), en 1970, relève un taux de participation de 76,6 % lors d'une première campagne de dépistage s'adressant à toutes les femmes de 25 à 60 ans dans le comté d'Ostfold, en Norvège.

B - La périodicité des examens de dépistage

La périodicité des examens est liée au type de ceux-ci. Dans la pratique, ils comprennent toujours un examen cytologique.

Parmi les femmes qui se soumettent à un premier dépistage l'on peut considérer trois groupes :

1° Celles pour lesquelles les examens sont "négatifs" ;

2° Celles ne présentant pas de cancer évident mais pour lesquelles une surveillance est jugée nécessaire ;

3° Celles chez lesquelles on trouve un cancer in situ ou invasif.

Ce sont les deux premiers groupes qui nous intéressent ici, car pour le troisième, la poursuite des investigations se confond avec le traitement.

...

En 1961, selon Denoix (154), il faudrait se référer à la durée moyenne du cancer in situ afin de savoir : "si les examens systématiques de dépistage de cette lésion pourraient être réalisés tous les deux ans et non tous les ans".

Pour Hopman (282), en 1961, les frottis stade II et III méritent un contrôle au bout de trois mois, car :

- pour le stade II : si on peut parler d'un examen "négatif" pour le cancer il faut contrôler la cervivite ;
- pour le stade III : la présence de cellules dyskaryotiques ne permet pas d'affirmer l'absence d'un cancer, qui serait présent dans 14 % des cas, et leur persistance lors du contrôle devrait amener à des investigations plus poussées.

En 1963, Pshenichkova (561) affirme qu'on a intérêt à soumettre les femmes à un dépistage annuel du cancer du col, ce qui permettrait, par le traitement des "lésions précancéreuses" de réduire l'incidence même des lésions néoplasiques.

Pour Nelson,(517), en 1964, l'existence d'un frottis classe III mérite des examens ultérieurs. En fait, on aura deux attitudes selon qu'il existe ou non une lésion du col au spéculum :

1° Devant un aspect normal du col : on pratiquera un deuxième frottis : - si celui-ci est classe I ou II la malade sera revue au bout de trois mois ; si ces classes persistent la malade sera vue ensuite tous les six mois ;

- si ce deuxième frottis est classe III une biopsie est nécessaire : conisation selon l'auteur.

2° Devant une lésion cervicale : la biopsie est nécessaire : de préférence par conisation, et si la biopsie montre une dysplasie la surveillance cytologique sera faite ultérieurement tous les six mois.

D'autre part, selon Nelson, les femmes présentant lors du premier dépistage un frottis classe I ou II doivent être suivies par des examens répétés tous les six mois, au besoin après traitement d'une cervivite qui peut accompagner la classe II.

En 1965, Handy (259) préconise le dépistage cytologique comportant des examens périodiques, tous les trois ans, chez la femme à partir de 30 ans. Mais dans la pratique il constate qu'il est difficile d'obtenir de tels examens.

Selon Scott (634), en 1965, devant un frottis anormal, mais sans cellules néoplasiques, il faut exercer une surveillance particulière en s'aidant de la colposcopie, en répétant les examens cytologiques et en obtenant les cellules du canal endocervical.

Cependant, si : à deux frottis successifs on retrouve "des cellules compatibles avec une dysplasie" ; ou à quatre frottis successifs on obtient des cellules "atypiques", il faut faire une conisation.

...

En 1965, Lundin (435) préconise un dépistage cytologique annuel.

De même, c'est selon un examen annuel que McIndoe (462) pratique un dépistage dans une région de la Nouvelle-Zélande, dont il rapporte les premiers résultats en 1966, en constatant que la plupart des cancers trouvés l'ont été chez des femmes n'ayant pas participé aux premiers examens.

Richart (590), en 1966, dit l'intérêt de la surveillance colpomicroscopique tous les trois mois lorsqu'un premier frottis montre soit l'existence de cellules dyskaryotiques superficielles et intermédiaires qui témoignent normalement d'une dysplasie régulière, soit l'existence de cellules dyskaryotiques basales. En effet, la colpomicroscopie permettrait de distinguer les trois degrés de dysplasie et le cancer in situ, en montrant en particulier l'aspect et la disposition des noyaux.

Davis (139), en 1966, dit que les frottis pratiqués tous les deux ans parmi la population à cytologie négative peuvent être satisfaisants lors d'un dépistage dont le premier but doit être la surveillance de la population à haut risque.

En 1966, Campion (105) constate que le rythme habituel des examens de dépistage du cancer du col est annuel mais pense qu'il est possible de rechercher des délais optimums permettant d'en diminuer la fréquence.

Cependant, en 1967, Jeffcoate (305) note l'apparition de cancers invasifs du col, dans les trois à cinq années qui suivent une cytologie négative, ce qui semble indiquer l'utilité d'une périodicité des examens de deux à trois années.

Quant à MacGregor (437), en 1967, après un premier dépistage au cours de la grossesse il pratique de nouveaux examens tous les cinq ans.

L'avis de Messelt (470), en 1967, serait plus proche des travaux de Jeffcoate puisqu'il préconise la répétition des examens de dépistage après un intervalle de deux à trois années.

Mais, selon Anderson (19), en 1967, on ne peut pas appliquer de règle générale pour la périodicité des examens cytologiques.

Il faudrait plutôt choisir, en fonction des caractéristiques de chaque femme (âge, origine ethnique et raciale, passé), la fréquence des examens, qui, pour certaines sera de trois mois et pour d'autres de trois années.

En 1967, Liu (432), après une surveillance cytologique en moyenne tous les six mois chez des femmes ayant un premier frottis négatif, conclut que l'intervalle d'examen devrait être d'une année,

...

mais qu'un prolongement de cet intervalle à deux années n'augmente pas le risque de voir apparaître un cancer de façon considérable. Parmi 11 cancers du col dont il a observé l'apparition chez des femmes ayant un frottis antérieur négatif :

- 2 lésions in situ sont apparues entre six mois et une année d'intervalle ;
- 7 lésions in situ sont apparues entre la fin de la première année et la fin de la troisième année suivant le premier frottis négatif ;
- 2 lésions invasives sont apparues entre un an et demi et quatre années.

En 1967 et en 1968, Fox effectue deux études centrées sur le problème de la périodicité des examens de dépistage.

Dans la première étude (195) Fox s'intéresse en particulier à un groupe de femmes présentant une dysplasie régulière à un premier examen, suivies un certain temps par la cytologie, sans biopsie.

Parmi ce groupe de 278 femmes il constate que, si la lésion peut persister ou même régresser, dans 164 cas. il y a évolution vers une dysplasie irrégulière ou un cancer in situ et dans 3 cas vers un cancer microinvasif. Ainsi ce groupe de femmes présentant des dysplasies modérées nécessite une surveillance particulière par des examens rapprochés.

D'autre part, dans cette étude Fox s'intéresse à 134 femmes dont le premier examen cytologique était négatif, dont :

- 35 ont eu une cytologie positive en 6 mois ;
- 35 une cytologie positive entre 6 et 12 mois ; et
- 64 après un intervalle plus long.

Fox conclut, ici, à la nécessité d'examens cytologiques tous les 6 ou 12 mois.

Dans la deuxième étude (194), Fox insiste sur le désaccord parmi les différents auteurs en ce qui concerne la périodicité des examens cytologiques chez une femme dont le premier frottis est négatif. Il cite d'une part Younge qui dit que deux années sont suffisantes, et d'autre part Anderson qui dit qu'il n'y a pas de règle générale, et que selon la population considérée la périodicité peut être de 3 mois ou 3 années. Mais l'avis de Fox est qu'il faut des examens périodiques au moins toutes les années. Il se base sur l'évolution à partir d'un premier examen négatif, dans 195 cas, vers la dysplasie ou le cancer in situ. Pour 140 de ces femmes des modifications dysplasiques, parfois irrégulières, sont survenues dans un intervalle de deux années, et parmi celles-ci une modification était apparue dans les 12 mois.

Selon Kern (348), en 1968, le dépistage doit comporter un test de Schiller, un frottis et un examen colposcopique.

Si ces examens sont négatifs, ou s'il existe un frottis classe II, la périodicité ultérieure des examens peut être d'une ou de deux années.

...

Par contre, en cas de :

- cytologie classe III, sans lésion visible : il faut pratiquer un nouveau frottis et si celui-ci montre un aspect en faveur d'une dysplasie régulière la surveillance doit être maintenue tous les trois mois
- cytologie classe III en présence d'une lésion visible : il faut pratiquer une conisation et si celle-ci ne montre qu'une dysplasie il faut maintenir la surveillance par des examens colposcopiques et cytologiques tous les six mois.

En 1968, Richart (595) pratique une surveillance tous les 4 mois en moyenne chez des femmes ayant présenté des dysplasies traitées par cautérisation électrique.

Selon Hammond (255), en 1968, les femmes ayant eu un premier frottis classe III, sans que l'on puisse mettre en évidence une néoplasie méritent une surveillance ultérieure par des frottis tous les 6 mois.
D'autre part, cet auteur constate le développement, chez 24 parmi 19 000 femmes ayant eu tout au plus un premier frottis classe II, donc "négatif", d'un cancer invasif dans les trois années. Ceci indiquerait la nécessité d'un nouveau dépistage, au plus après deux années, chez des femmes ayant un premier frottis négatif.

L'intervalle de dépistage serait de même ordre pour Hoeg (279) qui, en 1968, trouve qu'il y a en fait deux sortes de lésions malignes :
- celles, détectées après un intervalle de deux ans, qui sont des néoplasies à développement lent ;
- celles qui se développent dans cet intervalle, qui ont un haut potentiel malin.

Après surveillance de 206 dysplasies du col utérin (découvertes dans 74 % des cas par une biopsie, et dans la plupart des autres cas par un frottis classe III) par des examens cytologiques tous les 3 ou 6 mois, Hall (253), en 1968, parvient à des conclusions concernant la surveillance de ces malades. Selon lui, les dysplasies avancées méritent une conisation afin d'éliminer un cancer associé, et dans tous les cas il faut une surveillance cytologique périodique, tous les trois mois au cours de la première année et tous les six mois par la suite.

En 1968, Gray (11) adopte une attitude pratique quant à la périodicité des examens de dépistage.
Après deux frottis négatifs l'on pourrait se contenter, en tenant compte des facteurs économiques, d'un examen tous les trois à cinq ans.
Cependant, parmi le groupe à haut risque, de bas niveau socio-économique l'intervalle devrait être de trois mois à un an. De plus, l'auteur remarque que l'extension d'examens annuels à toute la population est suivie d'un accroissement de la prévalence des lésions malignes précoces du type in situ (alors que les lésions invasives diminuent).

Pour Hulka (291), en 1968, les femmes qui à un premier frottis présentent un aspect "atypique", c'est-à-dire des cellules dyskaryotiques de type superficiel et/ou intermédiaire, méritent une surveillance particulière au cours de la première année consécutive, par des frottis tous les trois ou six mois.

Mais, dès que l'on trouve des cellules dyskaryotiques d'origine parabasale il faut soumettre la femme à une biopsie.

En 1970, Repond (579 b) préconise, en Norvège, un dépistage du cancer du col par des examens tous les deux ans.

En 1970, Netter (522) rappelle le fait que "la plupart des auteurs pensent actuellement que les dysplasies non traitées sont le premier pas du cancer". En conséquence devant une dysplasie il faut "traiter l'infection ou l'infestation (trichomonase) si elle existe, et prescrire un traitement anti-infectieux local et général intensif".

Après ce traitement, il faut pratiquer de nouveaux frottis et un examen colposcopique :

- si ces examens sont négatifs on suivra la malade de 6 mois en 6 mois par frottis ;
- si ces examens sont suspects et si les lésions dysplasiques persistent on sera amené à faire une conisation ou une amputation du col (afin d'éliminer une lésion plus grave).

A la table ronde INSERM-OMS en 1970 (599 b), les statisticiens mettent en doute la valeur de deux examens cytologiques répétés au cours de la première année de dépistage, préconisés par certains cliniciens, afin d'éliminer le risque de "passer à côté" d'un cancer, et proposent à la place un deuxième examen au bout de deux années.

Dans les conditions idéales on admet qu'il faudrait effectuer un dépistage annuel du cancer du col. Cependant une périodicité de trois à quatre années entre les premiers examens négatifs et les suivants est admise à cette table ronde. Cette estimation tient compte du temps moyen de progression du cancer in situ vers le cancer invasif, qui est de cinq années (la durée moyenne du cancer in situ étant de dix années).

De plus, deux expériences de dépistage sont prises en considération :

1° Celle de la Suède, où, après deux frottis négatifs au cours de la première année (pour ne pas passer à côté d'un examen positif), on pratique un deuxième dépistage au bout de quatre années, ce qui permettrait l'examen de toute la population .

2° Celle de la Colombie Britannique, où, après un premier frottis négatif, on pratique un deuxième dépistage au bout de trois années, ce qui permet l'examen de toute la population de la province (en dehors du facteur du taux de participation).

Dans son étude de prévention du cancer du col utérin de 1972, Fagnani (176 c) effectue une analyse de la périodicité du dépistage, tenant compte à la fois du modèle d'histoire naturelle et de deux phénomène économiques agissant en sens inverse. Il s'agit du coût direct du dépistage qui diminue avec la périodicité de celui-ci et du coût de la découverte d'un cancer invasif chez des femmes précédemment étiquetées négatives. En tenant compte du modèle d'histoire naturelle la probabilité pour qu'une femme d'âge J devienne porteuse d'un cancer invasif en moins de cinq ans est très faible, de l'ordre de 1 pour 100 000.

Ainsi, une telle périodicité pourrait être satisfaisante au cours d'un dépistage.

...

Au total, on peut retenir certaines données générales concernant la périodicité des examens de dépistage.

Chez une femme présentant un premier frottis négatif, l'intervalle de dépistage permettant de mieux contrôler l'apparition des lésions préinvasives serait d'une année pour la plupart des auteurs, ou de deux années tout au plus. Cependant, dans le cadre d'un dépistage à vaste échelle un intervalle de trois à cinq années est admis.

Chez une femme présentant un premier frottis classe III on serait amené à faire une biopsie : soit dans l'immédiat, surtout s'il existe une lésion visible ;

soit après un nouveau contrôle cytologique au bout de trois mois confirmant la classe III.

Après la biopsie, selon sa technique et ses résultats, on pourrait être amené à faire une cautérisation ou une conisation. Mais, dans tous les cas, dans les suites de la biopsie la surveillance périodique rapprochée de cette population à "haut risque" pour le cancer s'impose, par frottis tous les trois mois puis tous les six mois.

C - Les méthodes de dépistage du cancer du col utérin et l'analyse des résultats cytologiques.

Schématiquement, et c'est ce que nous voulons considérer ici, les examens de dépistage peuvent s'inscrire dans deux cadres :

1° Bilan clinique, pratiqué par un médecin, avec interrogatoire, examen au spéculum, test de Schiller, frottis et, parfois, examens colposcopiques ; éventuellement ces examens pourront être complétés par une biopsie.

2° Autoprélèvement cytologique par la femme elle-même.

Dans les deux cas l'on obtiendra un prélèvement cytologique qu'il faudra envoyer dans un laboratoire, de préférence spécialisé et central, ayant un fichier permettant d'enregistrer les convocations et les renseignements obtenus.

En 1949, Younge (790) insiste sur la valeur du test de Schiller, au cours de l'examen gynécologique, pour le dépistage des cancers du col utérin.

En 1962, Graham et Sotto (226) préconisent le dépistage du cancer du col utérin comportant un examen clinique au cours duquel on visualise le col grâce au spéculum et l'on pratique un test de Schiller, et un frottis. Ce bilan peut être complété par l'examen colposcopique, voire colpomicroscopique.

En 1962, Fidler (182 b) rapporte les premières données opérationnelles concernant la campagne de dépistage cytologique en Colombie Britannique. Le frottis cervical par grattage à la spatule est effec ué le plus souvent par le praticien au cours d'un examen pelvien. Ce frottis cervical pourrait être analysé en un temps moitié de celui nécessaire pour examiner un frottis vaginal. Son intérêt serait surtout de permettre la découverte de lésions non visibles, correspondant dans un grand nombre de cas à un cancer in situ.

...

Au cours du dépistage le Laboratoire Central de Vancouver a remplacé progressivement les laboratoires locaux pour l'analyse des spécimens cytologiques. Ce Laboratoire Central assure l'envoi de la fiche de convocation individuelle, à remplir par le médecin, de la spatule d'Ayre, de 2 lames, et du colis postal pour le retour du spécimen. Son rôle principal est l'analyse des lames, mais aussi la gestion des fiches de renseignements (convocations), et la surveillance des cas atypiques, suspects ou positifs par l'intermédiaire du courrier.

En 1963, Pshenichnikova (561) préconise le dépistage du cancer du col au cours d'un examen médical dans un dispensaire dont dépend la femme qui travaille.

Gompel, en 1963, dit que le dépistage du cancer in situ du col utérin doit se faire au cours d'un examen gynécologique, comportant :
- test de Schiller qui permet parfois de mettre en évidence une zone anormale ;
- un frottis cervical à la spatule et un prélèvement endocervical
- un examen colposcopique qui faciliterait le diagnostic d'épithéliomas de petite taille (222).

Levis (424), en 1964, préconise l'extension du dépistage tel qu'il est fait dans la province d'Ancone :
- le frottis étant obtenu au cours d'un examen médical assuré par des praticiens, des médecins des hôpitaux ou des gynéco-obstétriciens ;
- les prélèvements cytologiques étant envoyés au Laboratoire Central de l'hôpital d'Ancone qui centralise aussi les examens histologiques.

En 1964, Richart (586) insiste sur l'intérêt du test de Schiller dans le dépistage de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin.

Scott (634), en 1965, dit la valeur, pour le dépistage du cancer in situ : - de la cytologie, avec prélèvement endocervical ;
- du test de Schiller, permettant éventuellement d'orienter une biopsie ;
- de la colposcopie dans les mains d'un gynécologue expérimenté.

Au cours du dépistage dans le Kentucky, dont Lundin (435) rapporte les premiers résultats en 1965 , les frottis cervicaux sont obtenus dans le cabinet du praticien, dans les centres médico-sociaux et au cours des examens annuels obligatoires pour les femmes qui travaillent.

En 1966, Kneale (362) insiste sur la valeur du test de Schiller dans le dépistage du cancer in situ du col utérin.

Johannisson (307), en 1966, affirme l'intérêt de pratiquer, en plus du frottis, un examen colposcopique et colpophotographique au cours du dépistage du cancer in situ, ces dernières explorations, permettant de classer de façon exacte 2/3 des cancers in situ et des dysplasies (aspect vasculaire et nucléaire).

...

De même, selon Richart (590), en 1966, l'on devrait compléter l'examen gynécologique de dépistage du cancer in situ, comportant un frottis à la spatule d'Ayre et par aspiration, par la colpomicroscopie qui permet en particulier de distinguer, par l'aspect des noyaux et leur disposition, des lésions évocatrices des trois degrés des dysplasies ou du cancer in situ.

Pour Campion, (103), en 1966, le dépistage du cancer du col de l'utérus comporte un examen clinique, avec interrogatoire, touchers, examen au spéculum ; la cytologie exfoliative faite habituellement par deux frottis, un vaginal et l'autre exocervical (on peut également recueillir les cellules cervicales par irrigation vaginale); et éventuellement la colposcopie.

En 1966, MacGregor (436) dit que le dépistage du cancer du col doit se faire de préférence par un examen clinique au cours duquel le praticien effectue un frottis à la spatule et que la technique d'irrigation doit être réservée à la femme ne pouvant prendre part à ce genre de dépistage.

Muskett (504), en 1966, exprime le même avis, en disant que la cytopipette de Davis (pour l'irrigation vaginale) n'est valable que pour l'autoprélèvement et que l'idéal est l'examen de dépistage pratiqué par le médecin, comportant un frottis à la spatule d'Ayre.

Selon Davis lui-même (139), en 1966, sa méthode de cytopipette permettant l'autoprélèvement est valable pour le dépistage à condition qu'on utilise une liste d'envoi bien à jour après préparation psychologique de la population à atteindre par les organisations médicales, et les organismes d'information.

Pour Mattingly (459), en 1967, l'autoprélèvement après irrigation vaginale doit être utilisé comme méthode complémentaire au cours d'une campagne de dépistage.

De même, Anderson (20), en 1967, dit que l'autoprélèvement par irrigation vaginale doit être réservé aux femmes n'ayant pas la possibilité de subir des contrôles médicaux réguliers.

Soost (674), en 1967, exprime un avis semblable.

Même lorsqu'on envisage une campagne de dépistage à long terme il est utile d'appliquer dans l'immédiat des mesures simples qui permettent d'augmenter le taux des cancers "précoces" diagnostiqués, ainsi que le souligne Rochet (599 c) en 1967 :
"...entre le dépistage d'avant-garde qui s'organise certes petit à petit mais que nous n'avons pas encore les moyens de financer donc de généraliser, et la routine du diagnostic évident, il y place pour un juste milieu. Cette position moyenne, déjà réalisée dans la plupart des consultations ou services de gynécologie, consiste à faire un examen soigneux du col de toutes les femmes qui consultent pour une affection gynécologique. Beaucoup de médecins praticiens l'ont également compris, qui n'hésitent pas à mettre un spéculum ou à faire un frottis lorsqu'une malade vient les voir. Comme le dit Huguier, "la détection d'un tel cancer (nous parlons du stade I) se fait à l'aide, dans l'immense majorité des cas, d'un spéculum, d'une longue pince porte-coton, d'une solution de lugol. Parfois c'est grâce à l'examen d'un frottis pratiqué systématiquement".

...

Cerbonnet (110 b) aussi, en 1967, insiste sur le rôle du praticien dans le dépistage du cancer du col utérin.

"L'interrogatoire médical devrait toujours faire une part aux signes fonctionnels gynécologiques" (pertes anormales)...Si, le toucher vaginal "offre parfois le plus de difficultés d'interprétation à un doigt peu entraîné, le contrôle du col à la vue est au contraire la partie la plus facile de l'examen". Ainsi, le praticien pourra pratiquer un examen du col au spéculum et un test de Schiller. De même il pourra effectuer le prélèvement cytologique sans réticence, à l'aide d'une spatule d'Ayre pour les prélèvements séparés dans le cul-de-sac vaginal et sur l'exocol et à l'aide d'un petit porte-coton pour l'écouvillonage de l'endocol.

Cerbonnet insiste aussi, avec Péquignot, sur le rôle que pourraient jouer les consultations de médecine des hôpitaux dans le dépistage.

Il dit aussi la valeur de la biopsie de toute zone anormale du col, faite par le spécialiste après test de Schiller, technique qui a permis à Huguier de parvenir au même taux de dépistage de lésions préinvasives (4 pour mille) que celui trouvé au cours de la détection guidée par les frottis systématiques.

Worth (785), en 1967, revient aussi sur le rôle du praticien en constatant qu'en Colombie Britannique la plupart des femmes qui participent au dépistage le font à la demande de leur médecin.

En 1968, Cerbonnet (11) insiste que le rôle du praticien,dans le dépistage du cancer du col utérin. Cependant, il constate que celui-ci a encore une formation gynécologique et cancérologique insuffisante.

Le praticien pourrait effectuer le dépistage au cours d'un examen clinique comportant l'interrogatoire à la recherche de signes anormaux (métrorragies..) le toucher vaginal, la visualisation du col au spéculum, le test de Schiller et le prélèvement cytologique au niveau du cul-de-sac vaginal, de l'exocol et du canal cervical, au besoin par grattage.

Seuls, le prélèvement biopsique au niveau d'une lésion suspecte et les examens colposcopiques nécessiteraient l'intervention du spécialiste.

Cerbonnet récuse surtout le dépistage aveugle par la seule cytologie.

De même, en 1968, Fidler (182) rappelle le fait que le dépistage revient au praticien, qui en Colombie Britannique assure plus de 90 % des frottis, dans son cabinet médical, à l'aide d'une spatule d'Ayre.

Lasserre (417), en 1968, va jusqu'à dire qu'il faut éviter le terme de dépistage en matière de carcinologie, le but étant de chercher "la situation favorable au plus grand nombre de diagnostics de cancers".

"Cette attitude implique deux conséquences :
- la participation de la totalité du corps médical au système envisagé et en premier chef du médecin praticien ;
- l'intégration des examens de diagnostic qui permettent plus spécialement de faire la preuve du cancer aux examens polyvalents auxquels est habituellement soumis tout malade".

...

En 1968, Maldague-Pham fait part d'une expérience de dépistage organisé par l'Institut du Cancer de Louvain, en collaboration avec 358 omnipraticiens et 53 gynécologues, ce qui a permis de faire participer la population "générale" (incidence élevée du cancer), dans le cadre d'une consultation avec fiche d'interrogatoire, examen gynécologique comportant touchers et palper des seins et frottis envoyé au centre de dépistage de la province.

En 1968, Mac Taggart (439) rapporte les succès d'une campagne de dépistage locale comportant un examen pelvien pratiqué par une femme médecin bien connue dans la communauté et un frottis parallèle.

Pour Micholet (477), en 1968, le frottis de dépistage doit faire partie d'un examen gynécologique complet comportant endoscopie avec colpophotographie et éventuellement une biopsie.

Selon Montanari (484), en 1968, le dépistage du cancer du col utérin en milieu gynécologique doit faire appel à la fois à la cytologie et à la colposcopie.

Malinas (446), en 1968, insiste sur l'intérêt du frottis vaginal systématique chez les femmes consultant en gynécologie.

Fradin (195 b), en 1968, rapporte les résultats positifs d'un dépistage en milieu gynécologique, comportant un frottis cervico-vaginal, le test de Schiller, une colposcopie et éventuellement une biopsie.

Pecorari (548), en 1968, dit la plus grande efficacité de pratiquer le dépistage cytologique en phase lutéale du cycle, surtout en ce qui concerne les lésions in situ et microinvasives.

Bourg (78), en 1968, dit qu'il est utile de :
"faire accompagner la convocation d'une personne qui rentre dans la catégorie des femmes susceptibles du dépistage précoce d'un cancer gynécologique, de l'avis complémentaire suivant :

1. Une perte de sang minime n'est pas favorable à l'examen préventif, bien au contraire, il en pose une indication formelle. Il ne faut pas se présenter pendant la période menstruelle.

2. En cas d'absorption régulière d'une médication anticonceptionnelle, il y a lieu d'en abandonner la prise régulière pendant une période d'au moins trois cycles avant de se présenter à la consultation.

3. Il faut cesser toute application locale de pommade, de comprimés ou de cônes dans un but de traitement quelconque.

4. Si vous avez présenté une mycose soit digestive, soit génitale, il faut auparavant consulter votre médecin pour savoir si elle est bien guérie.

En 1968, plusieurs auteurs rappellent l'intérêt de la technique d'irrigation de Davis pour le dépistage par autoprélèvement.

...

Il en est ainsi pour Kawashima (340).

Larralde (415) pense que cette méthode doit être précédée d'une préparation psychologique avec interview préalable des femmes intéressées.

De même, selon Naguib (511) il faut non seulement effectuer le dépistage par voie postale mais par des visites à domicile, destinées en particulier aux femmes de bas niveau socio-économique.

En 1969, Koch (366), après une étude au Danemark, dit que le dépistage par autoprélèvement selon la technique d'irrigation vaginale a sa place à côté du dépistage fait au cours d'un bilan gynécologique.

Marchant (447 b), en 1969, dit que l'autoprélèvement, suivi dans les cas de cytologie atypique ou positive de l'histologie peut donner des résultats similaires à ceux obtenus par le frottis classique au cours de l'examen par le praticien, qui reste cependant la meilleure méthode de dépistage.

Marchant dit aussi que l'examen pelvien avec inspection du col et frottis devrait faire partie des examens de routine chez la femme et l'on devrait faire un examen cytologique systématique lors de l'admission d'une femme à l'hôpital.

Selon Matsumura (458), en 1969, le praticien a un rôle important à jouer dans le dépistage du cancer du col utérin.

En 1970, Marsan (451) dit que le dépistage comporte, dans les conditions idéales, des prélèvements effectués sous contrôle de la vue avec une spatule d'Ayre. Mais on peut tolérer le "pool vaginal" obtenu par prélèvement par aspiration des sécrétions vaginales.

Barbaro (52), en 1970, dit l'intérêt de l'autoprélèvement selon la technique d'irrigation de Davis.

En 1970, Ayre aussi affirme la valeur de l'autoprélèvement pour les femmes qui ne consultent pas leur médecin une fois par an, mais propose une technique différente pour celui-ci : à l'aide d'un tube en plastique permettant à la fois de curetter et d'aspirer les cellules qui seront conservées dans un gel composé (44).

Selon Bret (94), en 1970, dès lors que le dépistage par examen clinique avec visualisation du col s'accompagne, soit d'un test de Schiller positif soit d'une lésion visible, il faut pratiquer une colposcopie (en milieu gynécologique).

Repond (579 b), en 1970, dit l'intérêt du dépistage au cours d'un examen médical effectué par une femme médecin.

Au cours de la table ronde OMS-INSERM (599 b) à Genève en 1970, on souligne l'importance psychologique de l'acceptation d'un examen gynécologique, facteur de l'efficacité du dépistage. Ainsi il faudrait inscrire le dépistage dans le cadre d'examens et de structures existantes en France :

...

- lors de toute hospitalisation dans le cadre des hôpitaux de l'Assistance Publique, et en particulier dans les centres de gynécologie et de maternité, l'examen pouvant être pratiqué par l'externe dont l'éducation de futur praticien sera ainsi assurée ;
- lors des examens de P.M.I. ;
- lors des examens de la Sécurité Sociale, en particulier dans le cadre de l'emploi ;
- lors des contrôles annuels des entreprises privées ;
- lors des consultations dans les centres de planning familial.

D'autre part, les lames de frottis seraient confiées de préférence à des laboratoires centraux, afin d'éviter la variabilité de l'interprétation.

D - Valeur de chaque méthode et conduite à tenir lors d'un dépistage :

La valeur d'une méthode de dépistage peut être estimée selon deux critères essentiels :

- la précision des résultats, estimée par le taux des "faux négatifs" et des "faux positifs" ;

- le taux de participation lié à son emploi.

On pourra ainsi évaluer d'une part le dépistage effectué au cours d'un examen médical avec frottis "classique" obtenu à l'aide d'une spatule d'Ayre et avec ou sans explorations colposcopiques, et d'autre part, l'autoprélèvement selon la technique d'irrigation vaginale d'Ayre.
Il s'en suivra une attitude à tenir devant l'organisation d'une campagne de dépistage.

En 1949, Younge (790) trouve 7 % de "faux négatifs" parmi des frottis vaginaux provenant de cancers in situ avec atteinte glandulaire et de cancers microinvasifs. Cependant le pourcentage de faux négatifs lié à cet examen cytologique serait plus élevé dans le cas de cancers in situ superficiels.

Bourg (79), en 1954, dit que le dépistage cytologique doit être un procédé fidèle, non seulement entre les mains du spécialiste mais entre celles du praticien. Il rappelle la définition des "faux positifs et négatifs" en cytologie, en disant qu'ils peuvent être réduits à un pourcentage négligeable.
On parle de "faux positif", quand l'examen cytologique évoque un cancer, mais que celui-ci n'est pas retrouvé à l'examen histologique. Il s'agit en fait de cellules bénignes atypiques qui ont été confondues avec des cellules cancéreuses (histiocytes, cellules inflammatoires, cellules irradiées...). Ces faux positifs sont inévitables en l'absence de critères cytologiques formels de malignité, mais leur pourcentage dépend de l'expérimentateur et doit rester inférieur à 1 pour cent.
On parle de "faux négatif", quand l'examen cytologique n'a pas montré de cellules malignes alors que l'histologie vérifie l'existence d'un cancer. On peut réduire ces faux négatifs :
1° En multipliant les prélèvements dès hésitation ;

...

2° En utilisant un mode convenable de prélèvement : non pas l'aspiration aveugle, mais, au niveau de l'exocol le grattage exocervical (à la spatule d'Ayre) et au niveau de l'endocol l'aspiration endocervicale.

3° En effectuant des prélèvements à localisation multiple.

En 1959, Brandl (87) après confirmation histologique de 330 lésions du col ("précancers" et cancers stades I et II), compare les pourcentages de "faux négatifs" liés à chaque méthode de dépistage utilisée : inspection du col, colposcopie, colpomicroscopie et cytologie. Ils sont comparables, mais ne recoupent pas les mêmes cas et sont un peu plus élevés avec la colposcopie.

L'auteur conclut à l'intérêt de combiner les différentes techniques de dépistage afin d'éliminer pratiquement le problème des faux négatifs.

De même, en 1960, Kofler (369) parvient pratiquement à éliminer les "faux négatifs" en combinant l'examen au spéculum, le frottis, la colposcopie et la colpomicroscopie, alors que chacune de ces techniques utilisées seule donne un certain pourcentage de faux négatifs.

Cependant, en évaluant le dépistage cytologique, par rapport au résultat histologique, ainsi que le fait Day en 1961 (143), il faut tenir compte de la possibilité d'une biopsie négative, alors qu'il existe réellement un cancer.

C'est ce que fait Cristopherson (125), qui évoque en 1961, le problème de la biopsie valable. Il constate que chez 14 femmes pour lesquelles le dépistage cytologique avait fait évoquer l'existence d'un cancer, la biopsie initiale était négative, alors que dans les semaines ou mois suivants était en fait démontré la présence d'un cancer : dans 5 cas invasif et dans 9 cas in situ.

En 1961, Kern (344) effectue une estimation du pourcentage de "faux négatifs" à l'examen colposcopique, dans 105 cas de cancer in situ et de cancer microinvasif, en comparant les résultats obtenus à ceux de l'histologie. Il parvient à un taux élevé, de 43 % de "faux négatifs" du fait d'un certain nombre de formes précoces intracervicales et de cancers situés sur le portio vaginalis, non visualisés par la colposcopie qu'il conseille d'associer par conséquent à d'autres techniques de dépistage.

En 1962, Graham et Sotto (226) évaluent les différentes techniques de dépistage.

Ils prennent en considération, pour la cytologie, les résultats obtenus par Graham entre 1957 et 1959, sur des frottis vaginaux obtenus par aspiration (par le médecin) :

- 2,3 % de faux négatifs pour des cancers invasifs ;
- 7,7 % des faux négatifs pour des cancers in situ ;
- 5,- % de faux positifs sur l'ensemble des cancers.

En ce qui concerne la colposcopie, ils soulignent le fait que seule une suspicion de malignité peut en être déduite.

...

D'après eux, si un cancer in situ est présent un diagnostic "suspect ou positif" sera donné dans :

- 93 % des cas par l'examen clinique ;
- 93 % des cas par les test de Schiller ;
- 97 % des cas par la colposcopie ;
- 86 % des cas par la cytologie.

Cependant, l'association de ces différentes méthodes permettrait d'évaluer le diagnostic exact dans près de 100 % des cas, ainsi que Navratil le disait en 1958.

De même, selon Gerli (211) en 1962 ; - la cytologie seule permettrait l'évaluation exacte de 89,7 % des cancers du col (le taux des faux positifs et faux négatifs étant du même ordre ;
- la colposcopie seule permettrait l'évaluation exacte de 75,6 % des cancers ;
- l'emploi de ces deux techniques permettrait de reconnaître 95,91 % des cancers.

En 1962, Burghardt (98) revient sur le problème de l'évaluation des "faux négatifs et positifs" de la cytologie, en fonction de l'histologie, en constatant comme Cristopherson que la biopsie à la pince peut être elle-même "faussement négative" et que, dans le doute il faut recourir à la conisation.

Nelson (518) trouve, en 1962, un pourcentage de "faux négatifs" liés à la cytologie de l'ordre de 6 % (sur un ensemble de cancers du col pour la plupart in situ).

Pour Okagaki (534), en 1962, on aurait intérêt d'adjoindre au dépistage cytologique l'examen colpomicroscopique qui permet une évaluation correcte de 85 % des lésions, et en particulier des dysplasies. Les faux négatifs liés à cette méthode seraient dus à l'impossibilité de visualiser l'endocol.

Selon Dabska (137), en 1963, on peut compléter le dépistage cytologique par les examens colposcopiques et colpomicroscopiques si l'on obtient un frottis classe III ou IV. Pour cet auteur, l'utilisation du cyto-diagnostic de Laskowski donnerait des résultats positifs valables dans la plupart des cas.

Grunberger (247), en 1963, dit que le dépistage de routine doit faire appel à plusieurs examens :

1° - au frottis : qui fournit 95 % de résultats corrects pour des cancers in situ, selon l'auteur ;
2° - à la colposcopie : qui fournit 52,5 % de résultats exacts ; et
3° - dans les cas où le frottis est suspect, à la colpomicroscopie.

...

En 1963, en se basant sur l'étude de 847 cancers in situ et invasifs et dysplasies, Timonen (709) note que l'association du dépistage cytologique et colposcopique permet de reconnaître tous les cancers in situ et invasifs (pas de "faux négatifs").

Quant à Uhlmann (722), en 1963, il trouve 97 % de résultats exacts en combinant ces deux techniques de dépistage, alors que la colposcopie seule donnait 92 % de "suspicions" et que la cytologie fournissait 76 % de positifs et 5 % de "cas douteux". Il s'agit ici des conclusions d'une étude portant sur 516 cancers in situ, dont 19 % étaient traduits par la seule colposcopie et 9 % par la seule cytologie.

Dobek (162), en 1963, est plus pessimiste en ce qui concerne la valeur de la colposcopie, puisqu'il trouve 25 % de faux négatifs liés à cet examen chez la femme plus âgée, dont la zone de transition se déplace vers l'endocol. Son travail concerne 6 001 femmes parmi lesquelles il trouve 132 cancers "préinvasifs" ou débutants.

Pour Gompel (222), en 1963, le dépistage cytologique est fidèle, et à condition d'effectuer un grattage du col à la spatule d'Ayre associé à un prélèvement endocervical, et de confier l'examen à un bon laboratoire, le taux des "faux négatifs" doit rester inférieur à 1 %.

Afin d'évaluer le taux de "faux négatifs" lié à la cytologie, Richart,(585), en 1964, suit 157 femmes présentant des frottis anormaux pendant deux à neuf mois, par des frottis répétés, obtenus à la fois à la spatule d'Ayre et par aspiration, et par la colposcopie.

Ayant considéré comme "faux négatifs" liés à la cytologie :
- les frottis négatifs alors que la colposcopie était positive (cancer in situ ou dysplasie) ;
- les frottis négatifs alors que ceux les précédant et les succédant étaient positifs ;

Richart parvient à un taux de 1,1 % à 1,4 %.

D'autre part, en 1964, Richart (586) évalue la valeur du test de Schiller dans le dépistage des lésions précoces de l'exocol et trouve que cet examen est positif dans : - 72 % des cancers in situ ;
- 52 % des dysplasies.

Kern, en 1964, (345), estime l'exactitude de la cytologie, après dépistage chez 13 674 femmes et après étude histologique des sections multiples obtenues à partir de 178 "cancers précoces du col" diagnostiqués parmi celles-ci.

Selon Kern la cytologie est correcte dans 93,7 % des cas.

Le taux des "faux négatifs", liés aux frottis serait de 1,2 % ; et le taux des "faux positifs" de 1,5 %.

Par ailleurs, Kern (346), en 1964, évalue la colposcopie par rapport à l'histologie.

Il ne trouve pas de "faux positifs" liés à cette méthode, mais par contre après étude de 157 "cancers précoces", il note un taux important de "faux négatifs", de 39,5 %.

...

En 1965, Richart (589) revient sur le problème des "faux négatifs" liés à la cytologie, en disant que l'on a intérêt, dans le dépistage, à combiner les deux techniques de prélèvement : par aspiration (8 à 69 % de faux négatifs seule) ; et par grattage à l'aide de la spatule d'Ayre au niveau de l'exocol et curettage endocervical (au plus 18 % des faux négatifs). En effet, en combinant les deux méthodes on parviendrait à annuler le taux des faux négatifs, aussi bien pour les cancers invasifs que pour les cancers in situ.

Cependant, pour Green (233), en 1965, le problème des "faux négatifs" liés à la cytologie est plus grand, puisqu'il trouve un taux de l'ordre de 15 % lors d'une étude concernant 278 cancers in situ.

Quant à Donat (163), en 1966, il pense, comme Richart, que le problème de la corrélation cyto-histologique et donc des "faux négatifs" liés à la cytologie peut être pratiquement éliminé, même dans le cas de cancers in situ, à condition d'obtenir des frottis adéquats.

Dans une étude de 61 cancers in situ, il ne trouve pas de "faux négatifs" en analysant les cellules du pool vaginal et celles obtenues par grattage à l'aide de la spatule d'Ayre à laquelle il fait subir une rotation de 360 degrés, l'extrémité étant placée dans le canal endocervical.

En 1966, pour Munsick (501), l'emploi de la technique de coloration, de Riva-Turner à l'acridine orange au lieu de celle de Papanicolaou, permettrait de diminuer le taux des "faux négatifs" lié à la cytologie.

Au cours d'un dépistage, par la cytologie vaginale, en 1966, Gömöri (220) trouve 83,5 % de résultats exacts ; un taux de faux négatifs équivalent à celui des cas douteux ; et un taux assez important de "faux positifs".

En 1966, Campion (105) souligne la difficulté de donner des chiffres précis en ce qui concerne la proportion d'erreurs de la cytologie, en rapportant des estimations moyennes :

- "faux négatifs" : 6 à 7 % pour des cancers peu étendus, selon la plupart des auteurs américains ;
- "faux positifs" : 1 %.

Des taux plus élevés de "faux positifs" devraient induire à la prudence, car il s'agit plus souvent d'erreurs par défaut d'une première biopsie, faite à la pince, que d'erreurs par excès de la cytologie.

En 1966, plusieurs auteurs évaluent le dépistage cytologique fait par autoprélèvement selon la technique d'irrigation vaginale.

Koch (364) constate surtout que cette technique permet d'obtenir un taux de participation important :

- 84,7 % lors d'un premier dépistage ;
- 77,- % lors d'un deuxième dépistage.

Il n'évalue pas le taux des "faux négatifs", mais estime le taux des frottis non valables à 5,4 %.

...

Anderson (15) estime que le dépistage à la cytopipette de Davis est valable pour la femme ne pouvant se soumettre aux examens habituels, l'exactitude de cette technique étant de 97 %. Cependant, il constate un taux de 6,5 % de frottis inadéquats par leur pauvreté cellulaire.

Davis, lui-même, en 1966, considère le taux de participation important que permet sa technique d'irrigation :

- 78 % lors d'un premier dépistage ;
- 74 % lors d'un deuxième dépistage (139).

Il lui paraît difficile de donner une estimation du taux des "faux négatifs" lié à sa méthode, dans la mesure où elle s'adresse justement à des femmes ne se soumettant pas à d'autres examens.

Selon Davis, l'efficacité de ce dépistage cytologique pourra être néanmoins appréciée, en prenant en considération le taux de cancers in situ qu'il permet de trouver, qui est de 7,2 pour mille, c'est-à-dire comparable à la prévalence obtenue selon d'autres techniques.

MacGregor (436) est plus pessimiste en ce qui concerne la technique d'irrigation utilisée par la femme, qu'il considère comme un moyen complémentaire de dépistage, dans la mesure où il trouve : un taux de 16 % de "résultats non valables" par cette technique, qui serait peu précise pour la détection des cancers "précoces" ; alors qu'il trouve seulement un taux de 2,4 % de "résultats non valables pour la cytologie obtenue par grattage par un médecin entraîné.

Anderson (18) compare le pourcentage de résultats exacts obtenus selon deux techniques :

- l'autoprélèvement par irrigation :
  - . 72,4 % pour le cancer in situ et ;
  - . 83,- % pour le cancer invasif ;
- le frottis pratiqué à l'aide d'une spatule par le médecin :
  - . 96,6 % pour le cancer in situ ;
  - .100 % pour le cancer invasif du col utérin.

En 1966, Johannisson dit l'intérêt du dépistage par la cytologie et la colposcopie (307) : - la première technique permettrait la détection de 93,1 % des cancers, "les faux négatifs" étant liés en particulier à l'existence de cancers in situ comportant des zones adjacentes importantes de dysplasie ;

- la deuxième technique ne donnerait un taux de "faux négatifs" que de 7 %.

De même, Kolstad (377), en 1966, pense qu'on a avantage à combiner les dépistages cytologiques et colposcopiques.

D'après une étude portant sur des cancers in situ, Kolstad parvient à une estimation :

- d'un taux de 6 % de "faux négatifs" au frottis obtenu à la spatule d'Ayre ;
- d'un taux de 9,8 % "faux négatifs" à la colposcopie.

Pour Hill (264) aussi, en 1966, le dépistage colposcopique doit compléter la cytologie, car, en particulier dans le cas de petites lésions néoplasiques, la colposcopie éliminerait des "faux négatifs" liés au seul frottis.

...

En 1966, Kneale (362) revient sur la valeur pour le dépistage du test de Schiller qui est positif dans 80 % des cancers in situ du col utérin.

Selon Watson (758), en 1968, une biopsie "à l'éponge" (sponge biopsy) pourrait être utilisée comme procédé complémentaire de dépistage.

En 1967, Thomison (705) trouve que le frottis permet une réponse exacte pour 93,2 % cancers in situ et estime le taux de "faux négatifs" à 3,7 %.

Pour Kauraniemi (338), en 1967, le taux de participation au dépistage cytologique pourrait atteindre 87,5 %, dans la mesure où celui-ci est fait au cours de la maternité.

Liu (432) accepte la cytologie comme méthode valable de dépistage mais insiste sur le fait que l'effort doit porter sur l'augmentation de la population soumise aux examens.

Or, selon Anderson (16), en 1967, l'intérêt de l'autoprélèvement à l'aide de la cytopipette de Davis serait justement de permettre d'inclure dans le dépistage ces femmes qui ne participent pas aux examens médicaux.

Mais, selon Soost (674), en 1967, il ne faudrait pas substituer la technique d'irrigation à l'examen gynécologique avec frottis par grattage, car cette technique ne permettrait de dépister que 83 % des cancers invasifs et in situ.

Carrow (106), en 1967, constate : - un taux de participation de 81,8 % par l'emploi de la technique d'irrigation ; et
- l'absence de "faux négatifs".

Selon Mattingly (459), en 1967, l'irrigation vaginale peut être utilisée comme examen complémentaire d'un dépistage effectué selon les méthodes habituelles.

Mais, avec cette technique il y aurait :
- 5 % de réponses insatisfaisantes ;
- un taux de "faux positifs" plus élevé qu'avec le frottis classique.

Cependant, pour Reagan (576), en 1967, l'inconvénient majeur de la technique d'irrigation vaginale, en dehors des échantillons insatisfaisants liés en particulier chez la femme post-ménopausique à la quantité insuffisante de cellules, est le taux élevé de "faux négatifs".

Afin d'évaluer ce taux, Reagan se base sur des résultats de frottis par irrigation obtenus en milieu hospitalier, par un médecin. Il trouve ainsi : - 7,1 % de faux négatifs pour les cancers invasifs, du col ;
- 16,7 % de faux négatifs pour les cancers in situ ;
- 42,7 % de faux négatifs pour les dysplasies.

Quant à Anderson, en 1967, (20), il se base sur une étude cytologique comparative : par irrigation vaginale obtenue par la malade ; et par frottis obtenu au niveau de l'exocol par le médecin.

...

Ayant répété les irrigations vaginales donnant des résultats insatisfaisants, soit 12,5 %, il estime le taux des "faux négatifs liés à l'autoprélèvement à : - 12 % pour le cancer in situ ;

- et 7 % pour le cancer invasif.

Ryan (617), en 1967, est encore plus pessimiste quant au taux de "faux négatifs" liés à l'autoprélèvement par irrigation, qui selon lui atteindrait 30 % dans des cancers du col "précliniques".

Gross souligne la valeur du dépistage colposcopique en 1967 (243). Cependant on ne pourrait pas éliminer le problème des "faux négatifs" liés à cette technique, et correspondant aux lésions intra-utérines ou multicentriques.

Grönroos (242), en 1967, dit l'intérêt d'associer cytologie et colposcopie dans le dépistage.

La première technique permettrait une évaluation correcte de 90,4 % des lésions (cancers invasifs, cancers in situ et dysplasies) ;

La deuxième permettrait la suspicion d'une lésion non bénigne dans 77 % des cas.

Timonen, comme Gross, évoque en 1967 le problème des "faux négatifs" de la colposcopie liés aux lésions endocervicales (711).

Varangot (729), en 1967, estime que le taux de "faux négatifs" lié au frottis est peu élevé pour le cancer in situ : 6 % seulement.

Le taux des "faux positifs" de la cytologie serait faible.

Mais surtout, selon Varangot il faut associer la cytologie à la colposcopie, car : "ce sont d'excellentes méthodes de dépistage, qu'il est un peu vain de vouloir opposer l'une à l'autre ; elles ont chacune, leur avantages, leurs inconvénients et leurs servitudes. Elles ne sont, ni l'une ni l'autre, à l'abri d'erreurs négatives et leur association paraît être idéale comme l'ont montré les travaux des auteurs germaniques : Limburg, Zinser, Navratil et autres..".

De même, pour Bolten (73), en 1967, le dépistage idéal devrait associer examens cytologiques et colposcopiques afin de parvenir au diagnostic du plus grand nombre des cancers précoces.

En 1968, Montanari (484) considère que le dépistage doit se faire par l'usage simultané de la cytologie et de la colposcopie, ce qui permettrait de considérer les "faux négatifs" comme négligeables.

Dans une étude portant sur 555 cancers du col cet auteur trouve :

— un taux de "faux positifs": -de 0,1 % pour la colposcopie seule ;
-de 0,2 % pour la cytologie seule ;

— un taux de "faux négatifs": -de l'ordre de 1 % pour la colposcopie seule
-de l'ordre de 2 % pour la cytologie seule ;
-négligeable lors de l'association des deux techniques.

De même, Dexeus (157), en 1968, après analyse du taux des "faux négatifs" observés avec chacune des deux techniques cytologique et colposcopique (2,5 % dans chaque cas), conclut à l'utilité de joindre ces examens pour le dépistage précoce du cancer du col, ce qui permet pratiquement d'éliminer le problème des "faux négatifs".

Cependant, Dexeus reconnait qu'il peut être impossible de pratiquer la colposcopie à l'échelle d'une campagne de masse.

...

Berger (60), en 1968, parvient à une conclusion semblable et il en est ainsi de même pour Cerbonnet (111).

En 1968, Ramioul trouve un taux de faux négatifs de :

- 8,33 % pour la colposcopie seule ;
- et de 4 % pour la cytologie seule.

L'association de la colposcopie à la cytologie en réduit les faux négatifs de 2 % et il en est de même pour l'examen clinique, ce qui permet d'éliminer le problème des "faux négatifs".

Après avoir pratiqué un dépistage cytologique, les frottis ayant été prélevés uniquement par des sages-femmes, Mossetti (496) constate un taux élevé de "faux négatifs" : de 13,4 % en 1968.

Il conclut à l'importance de l'examen clinique au cours du dépistage.

Rockey (601), en 1968, dit aussi qu'il faut associer examen clinique et frottis.

En Colombie Britannique, le dépistage cytologique est fait par le praticien et l'on évalue à 75 % le taux de participation. Au cours de celui-ci, le taux de "faux négatifs" liés au seul examen cytologique est, selon Fidler, en 1968, (182) supérieur à 10 %.

De même en 1968, Angevine (21) trouve un taux élevé de "faux négatifs" lié à la cytologie : 13,3 % ; le taux des faux positifs étant encore plus grand.

En 1968, Kern (348) trouve quelle dépistage cytologique est assez précis, puisqu'il constate :

- un taux de 1,2 % de faux négatifs ;
- un taux de 1,5 % de faux positifs.

Selon Wilbanks (778), en 1968, lors des grandes campagnes de dépistage on aurait intérêt à combiner deux techniques de frottis, par aspiration et par grattage, à la spatule d'Ayre, en ne faisant qu'une seule étude de lame par femme, afin d'éliminer au maximum le problème des faux négatifs.

En procédant ainsi, parmi 225 lésions, pour la plupart cancers in situ et dysplasies, il trouve un taux de 1,8 % de "faux négatifs".

De même Krupinski (399), note une variation du taux de "faux négatifs" selon qu'il y a association ou non de différents types de prélèvement cytologique.

En 1968, Giamboi (212) trouve un taux de "faux positifs" plus élevé à la cytologie après coloration à l'acridine orange (1 %) qu'après coloration selon la technique de Papanicolaou (0,4 %), alors que nous avons vu qu'en 1966 Munsick trouve que le taux des faux négatifs est plus faible selon la première coloration.

Pour Méan (468), en 1969, la cytologie est la "seule méthode valable de dépistage du cancer in situ, les "faux négatifs" qui lui sont liés étant rares et les "faux positifs" devant diminuer avec l'expérience du cytologiste.

Selon Koch (366), en 1969, l'autoprélèvement par irrigation vaginale non seulement permettrait un taux de participation de 85 %, mais serait une méthode fidèle, permettant un dianostic correct dans 95 % des cancers invasifs et dans 80 à 95 % des cancers in situ.

...

Pour Scott (635), en 1969, la colposcopie devrait être utilisée en complément du dépistage cytologique dont elle permettrait d'éliminer les "faux négatifs".

Manelis (447), en 1969, exprime un avis semblable.

En 1970, De Brux (150 b) dit la valeur du dépistage cytologique et colposcopique au cours des trois visites obligatoires de PMI, au cours de la grossesse.

En 1970, Repond (579 b) fait part de taux de participation importants obtenus en Norvège, lors de dépistages cytologiques au cours d'un examen clinique : - dans une ville, située dans une région agricole, l'examen étant fait par une femme médecin : 80 à 100 %.

- dans des centres d'un compté agricole, les examens étant pratiqués dans chacun par un médecin, après convocation par lettre : 76,6 %.

Selon Marsan (451), en 1970, si l'on peut éliminer les erreurs cytologiques d'ordre technique il demeure néanmoins quelques frottis "faux-positifs" et "faux négatifs".

A la table ronde INSERM-OMS à Genève, en 1970) (599 b) sont pris en considération les taux de "faux négatifs" et de "faux positifs" et la participation au cours de dépistages cytologiques du cancer du col utérin.

On insiste, en particulier, sur la variation du taux de "faux négatifs" selon la technique de prélèvement cytologique :

— autoprélèvement : par irrigation vaginale (Davis :

- 42 % à 7 % selon qu'il s'agit d'une dysplasie ou un cancer invasif (17 % pour un cancer in situ) (chiffres de Reagan) ;

— autoprélèvement à l'éponge plastique (Kiricuta) :

- 10 %

— grattage à l'aide d'une spatule d'Ayre (médecin) :

- 5 % (Riotton) ;

— aspiration après irrigation vaginale (médecin) :

- ? ;

— surtout l'association de deux techniques de prélèvement par le médecin, grattage et aspiration, pemmettrait un taux faible de

- 1,2 à 1,8 % (Pichart) ;

— et l'association de trois techniques de prélèvement par le médecin, aspiration, grattage et curettage de l'endocol permettrait un taux minimum de :

- 0,03 % (Meisels).

D'autre part, à cette table ronde, on considère que le problème des "faux positifs" doit être mineur dans la mesure où l'on confie les lames à des cytologistes et des techniciens entraînés.

L'autoprélèvement étant sujet à des taux élevés de "faux négatifs" on pense qu'il doit être réservé aux seules femmes ne se soumettant pas à un examen médical qui devrait être la règle au cours du dépistage.

...

De plus, on considère que les hauts taux de participation qui peuvent être constatés avec l'autoprélèvement ne seraient vérifiés qu'avec certains types de populations.

En 1970, Ayre (44) propose une technique d'autoprélèvement différente de l'irrigation de Davis et de celle de Kiricuta. Elle se fait à l'aide d'un appareil qui permet un grattage-aspitation au niveau du col utérin.

Surtout, elle donnerait lieu à un faible taux de "faux négatifs" :
- 0 % pour les cancers invasifs ;
-10 % pour les cancers in situ et les dysplasies.

En 1970, plusieurs auteurs abordent le problème du dépistage parallèle du cancer de l'utérus et du cancer du sein, dans un numéro de Lancet, qui consacre d'ailleurs une revue de bibliographie à ce sujet (408).

Thomas rapporte les résultats d'un tel programme de dépistage.

Stark souligne les difficultés inhérentes au dépistage du cancer du sein, qui serait rentable surtout parmi le groupe "haut risque" qui n'est pas le même que celui du cancer du col (parité basse, célibataires, absence d'allaitement, histoire familiale) : la palpation seule des seins ne permettrait que de détecter des cas avancés et le dépistage pour être efficace devrait comporter thermographie et mammographie.

En conclusion de ces considérations concernant les différentes méthodes de dépistage on pourrait dire que lors d'une campagne importante, à la femme devrait être soumise à un examen médical, avec visualisation du col au spéculum et test de Schiller, le prélèvement cytologique étant associé, dans la mesure du possible, à un examen colposcopique.

L'autoprélèvement devrait être réservé aux femmes ne se soumettant pas à un examen médical, dans l'effort pour augmenter le taux de participation.

Un dépistage parallèle du cancer du sein pourrait être fait, mais pour être réellement efficace devrait comporter des examens complémentaires qui augmenteraient le coût de l'opération.

Ceci nous amène à aborder le paragraphe suivant.

E - Evaluation des coûts et bénéfices du dépistage

Le coût du dépistage est évalué en général par rapport à un cancer détecté.

Les bénéfices eux, sont difficiles à chiffrer, car il faudrait tenir compte de nombreux facteurs tels que : "l'histoire naturelle" de la lésion, le coût de son traitement à un stade plus tardif, les bénéfices en potentiel de travail, mais aussi de vie.

En 1967, Micholet (476) estime le bénéfice du dépistage tel qu'il peut être fait dans un centre de Sécurité Sociale, en effectuant la différence du coût du traitement pour une femme présentant des symptômes (non dépistée) et du coût du traitement pour une femme asymptômatique (dépistée

...

à une phase précoce à laquelle conisation ou amputation du col peuvent être suffisantes).

Il parvient à la conclusion qu'une seule malade dépistée et guérie économise à la société 7 500 francs (N.F.)

En 1967, MaCaubhey (460), au cours d'un dépistage annuel du cancer du col utérin à Détroit, estime à :

- 500 dollars le coût d'un cancer détecté lors d'un premier examen (frottis) ;
- 4 200 dollars le coût d'un cancer détecté lors d'un deuxième examen.

Levis (425), rapporte en 1967, les coûts, au cours d'un dépistage atteignant 12 000 femmes en 17 mois : - 1,70 dollars par examen ;
- 1000 dollars par cancer détecté.

En 1968, Wells (764),après un dépistage de 10 années, intéressant 62 185 femmes, évalue le coût par cancer détecté à 787 dollars.

Un élément important mais difficile à estimer lorsqu'on évalue les bénéfices du dépistage, est le diagnostic et traitement d'affections bénignes découvertes par l'examen pelvien, ainsi que le souligne Hulka en 1968 (292).

Ce "gain" est d'autant plus important qu'il existe des lésions bénignes telles que les vaginites à trichomonas, les ulcérations chroniques, les ectropions et les dysplasies régulières qui pourraient être ultérieurement le siège d'une dégénérescence maligne, ainsi que le fait remarquer Micholet (477) en 1968.

En 1968, Cerbonnet affirme, comme Micholet en 1966, que le bénéfice du dépistage du cancer du col utérin doit être évalué en fonction de la différence des coûts de traitement d'une part du cancer du col caractérisé et invasif et d'autre part de l'épithélioma intra-épithélial (111).

Le Cermap (172) publie en 1968 une étude économique du dépistage précoce du cancer du col de l'utérus selon laquelle on peut affirmer qu'une politique de prévention-dépistage précoce est économiquement rentable. Les auteurs tiennent compte :

- du prix de revient d'un examen gynécologique, avec analyse cytologique : 31 francs 20 ;
- de la biopsie éventuelle : 46 francs 75 ;
- des coûts des traitements en fonction du stade :
  - In situ : conisation : 1 600 francs
    ou: hystérectomie : 3 300 francs
  - I : : 9 800 francs
  - II : 11 300 francs
  - III : 12 700 francs
  - IV : 14 800 francs

Ils font intervenir aussi une appréciation des "avantages" du dépistage en attribuant une "valeur économique" aux années-vie qui pourront être gagnées.

...

Il semble cependant que les critères médicaux des estimations de "l'histoire naturelle" des lésions du col (concernant en particulier les régressions sans traitement et les progressions de lésions "bénignes" et les prévisions de mortalité)soient insuffisants. Surtout, le modèle d'histoire naturelle adoptée est déterministe et non pas probabiliste.

Dans deux publications de 1968 (417 et 417 b), Lasserre aborde le problème de l'efficacité du "diagnostic précoce" du cancer du col utérin. La nécessité d'un modèle descriptif des processus d'apparition et d'évolution non traitée (spontanée) du cancer est jugé nécessaire pour l'évaluation des bénéfices du dépistage. D'autre part l'auteur constate que dans l'immédiat on ne peut escompter une augmentation de la survie liée aux campagnes récentes de dépistage, mais que par contre l'on peut tenir compte de l'augmentation du taux des cancers in situ alors que le taux des cancers invasifs des stades avancés diminue.

Afin de pouvoir comparer des résultats de survie après diagnostic et thérapeutique selon le moment d'intervention dans le processus naturel du cancer du col utérin au niveau d'une population, Fagnani construit en 1969 un modèle statistique de "l'histoire naturelle" du type suivant :

dysplasie ⟶ cancer in situ ⟶ cancer invasif.

Ce modèle est probabiliste et comprend une représentation de l'effet des thérapeutiques disponibles. Il s'agit en fait de la synthèse mathématique d'un certain nombre de données épidémiologiques et cliniques partielles fournies par une bibliographie internationale (176 a).

Selon Cristopherson (131), en 1969, le coût du dépistage peut être compensé par les bénéfices de celui-ci, mais peut aussi dans certains contextes faire choisir une limitation des examens au seul groupe "haut risque".

On peut citer, en ce qui concerne le dépistage du cancer du sein, le coût de détection estimé par Stark (408), en 1970, en tenant compte de la thermographie et la mammographie : 250 livres.

En 1970, à Genève, Fagnani (176 b) propose un modèle complémentaire à celui d'histoire naturelle permettant de simuler les différentes possibilités d'organisation d'un programme de dépistage.

Il tient compte :

1° Des coûts "directs" : - information
- examens médicaux et paracliniques ;

2° Des coûts indirects : - traitement d'un cancer in situ qui aurait régressé "spontanément".

3° Du bénéfice - en années vies gagnées par le traitement précoce par rapport au coût du traitement du cancer "clinique" découvert sans dépistage.

En 1972, Fagnani publie un travail de synthèse sur la prévention du cancer du col utérin dans lequel il effectue l'analyse du fonctionnement parallèle des deux modèles à la fois d'histoire naturelle du cancer du col et d'organisation de programmes de dépistage (176 c).

...

Dans cette étude, appliquée à la France, il donne une estimation du coût des examens et des soins.

Le prix de revient du dépistage est estimé à 31 francs 20 pour 1968 (22 francs 78 pour le frottis et 6 francs 39 pour son analyse).

La biopsie coûte 47 francs (prélèvement 12 francs 45 et analyse 34 francs 28).

Le coût des soins est estimé pour 1968 à :

- 1 600 francs pour une conisation pour un cancer in situ (femme de moins de 35 ans) ;
- 3 300 francs pour une hystérectomie pour un cancer in situ (femme de plus de 35 ans) ;
- 9 800 francs pour un traitement d'un cancer invasif stade I ;
- 11 300 francs pour un stade II ;
- 12 700 francs pour un stade III ; et
- 14 800 francs pour un stade IV.

Ces coûts sont supposés croître annuellement de 6 %.

En conclusion de cette étude Fagnani dit que :
"Le prix moyen implicite de la vie résultant du dépistage..est équivalent au coût moyen du cancer in situ découvert puisqu'on considère parmi les hypothèses retenues que les cancers in situ ne peuvent régresser spontanément. Il est donc de 6 600 francs. Ce prix est remarquablement faible par rapport à d'autres types d'investissements dans le domaine médical.."

"Sur le plan économique on peut conclure que, quelles que soient les hypothèses utilisées, on trouve un bilan financier total actualisé, toujours positif. Ceci signifie que les coûts directs du programme sont largement compensés par les coûts de traitement des cancers invasifs évités".

VII - TRAITEMENT

A - Le traitement du cancer in situ du col de l'utérus

L'attitude thérapeutique devant le diagnostic d'un épithélioma intra-épithélial du col utérin a varié au cours du temps et selon les auteurs.

Elle est guidée par deux notions fondamentales :

1° L'extension de la lésion est purement locale :

Il peut exister une atteinte multicentrique, le col de l'utérus pouvant n'être pas seul intéressé par cette lésion qui peut s'étendre en particulier dans la zone des culs de sac vaginaux (cette atteinte multicentrique possible faisant que certains auteurs préfèrent le terme d'épithélioma intra-épithélial à celui de cancer in situ).

Cependant, il n'y a pas d'extension régionale et à distance en dehors des limites de l'épithélium: les paramètres sont indemnes et il n'y a pas d'atteinte des lymphatiques.

L'association avec un cancer du corps utérin est une éventualité rare.

2° La possibilité d'un cancer invasif du col utérin doit être envisagée:

L'association peut exister d'emblée et on ne peut l'exclure que sur une pièce d'histologie assez importante, résultant parfois de la première intervention thérapeutique pour laquelle doit toujours entrer en ligne de compte l'éventualité d'un geste ultérieur nécessaire.

L'épithélioma intra-épithélial non traité aboutit souvent à l'invasion. Mais, même après traitement l'on peut voir apparaître un cancer invasif, ce qui justifie la surveillance en fonction de la thérapeutique.

En 1949, Younge (790) présente une série de patientes ayant des cancers in situ du col qui ont été traitées de façon différente, soit par:

- radiothérapie seule (avec des variations quant à la curiethérapie et la roentgenthérapie);
- ou par hystérectomie totale suivie de roentgenthérapie;
- ou, par amputation du col suivie ou non de roentgenthérapie;
- ou encore par simple cautérisation.

Il constate que la radiothérapie consécutive à l'hystérectomie n'a pas sa place dans le traitement de ces cancers in situ; et que, de plus, employée seule, elle est inefficace à empêcher l'évolution vers l'invasion.

D'autre part, Younge note un certain nombre de guérisons parmi les femmes ayant subi une simple cautérisation, dont certaines,

ultérieurement ont pu mener des grossesses à terme.

On voit apparaître,avec ce travail,la notion de l'existence d'une lésion limitée,de type néoplasique mais de potentiel incertain,ne nécessitant pas un traitement démesuré,en particulier chez la femme en période reproductive.

En 1952,au Congrès de Gynécologie d'Alger,Wattevllle(759) exprime l'avis: qu'il est impossible de fixer actuellement une ligne de conduite rigide et valable dans tous les cas" de cancer du col "au stade non invasif".

"Le médecin doit au contraire tenir compte pour choisir la thérapeutique de nombreux facteurs individuels:âge et parité de la malade,état général,état gynécologique,image histologique et extension de la lésion"dès qu'il y a invasion,même minime,l'on doit choisir la thérapeutique classique du cancer du col)."

"Le choix de la thérapeutique sera un compromis entre 2 considérations opposées,d'une part le soin de ne pas nuire à la malade et de respecter autant que possible l'intégrité de ses organes génitaux,d'autre part le soin d'extirper le cancer à son stade pré-invasif,d'éliminer tout foyer susceptible de dégénerer ultérieurement en cancer".Ce choix peut se faire entre:

1° Le contrôle régulier de la malade :

Cependant Watteville pense qu'il est en fait "indispensable d'extirper le foyer carcinomateux" du fait:du nombre de cancers in situ devenus invasifs sous surveillance;du développement multicentrique du cancer;de l'impossibilité sur la pièce de biopsie,sauf si elle est très étendue et enlève tout le territoire modifié,d'exclure un début d'invasion accompagnant le cancer non-invasif diagnostiqué.

2°"L'amputation du col" qui "a été recommandée pour toute atypie du col aggravée ou simple par Hinselmann lui-même"."Le procédé semble suffisant à condition que l'excision passe partout dans l'épithélium normal".

"Sur l'exocol le contrôle est facile à l'aide du test de Schiller, mais au niveau du canal cervical seul l'examen histologique de la pièce opératoire permet de vérifier si l'ablation a été faite en tissu sain"(procédé réservé en particulier aux malades jeunes qui désirent à tout prix un cycle menstruel et la possibilité de grossesses ultérieures).

3°L'hystérectomie totale simple avec conservation des annexes que Watteville envisage comme "une opération adéquate du cancer non invasif" nécessitant "l'examen histologique minutieux de la pièce opératoire".

4° Le "curettage systématique du canal cervical associé à une excision circonférentielle passant par le museau de tanche en dehors de la zone suspecte" permettrait,selon Held,de "préciser le diagnostic pré-opératoire et de choisir l'intervention appropriée à la gravité de la lésion".

4° La curiethérapie ne permettrait pas,comme l'hystérectomie simple,de garantir l'intégrité de la fonction ovarienne.

Au cours de ce même congrès,Funck-Brentano,Moricard,Palmer et

De Brux (201 b) évoquent aussi le traitement de l'épithélioma pavimenteux intra-épithélial,et passent en revue les différentes méthodes que l'on peut envisager:

1° L'abstention thérapeutique-la mise en surveillance-en faveur de laquelle ils citent plusieurs publications,mais en ajoutant: "Dans l'ignorance où nous sommes de la possibilité de réversibilité des lésions au stade intra-épithélial l'attentisme peut trouver des défenseurs.Il ne nous paraît pas cependant dénué de risque".

2°La biopsie-emporte pièce- l'excision électrique :
"A la condition que la biopsie contienne la lésion en entier,Palmer estime que la cure peut être suffisante".

3°L'Electrocoagulation: "Younge,Hertig et Armstrong disposant de la statistique rare de 135 EIS du "Free Hospital for Women" notent que 850 lésions peuvent guérir par simple cautérisation."Mais au Congrès d'Alger les auteurs français font remarquer que ce "procédé quelque intéressant qu'il soit,quelque préférable à l'abstention,demeure trop incertain pour être valable".

4° "La biopsie exérèse à l'anse diathermique"(Palmer)"ne nous paraît une solution défendable que dans une petite minorité des cas, ceux de femmes jeunes,désirant avoirdes enfants quand l'étude histologique montre que la section est passée nettement en dehors de la lésion suspecte et sous condition que la patiente dûment avertie accepte des contrôles trimestriels(colposcopie et frottis vaginaux)."

5° L'amputation conoïde du col "moins limitée sur le plan topographique...permettrait de mieux déceler une lésion plus maligne associée".

6° La trachélorraphie doit être considérée comme un traitement révolu.

7°"Le radium intra-cavitaire" aurait une action excessive.

8° L'hystérectomie: "La suppression totale de l'utérus avec double conservation ovarienne nous paraît être la méthode de choix dans l'état actuel de la question.Avec l'utérus sera enlevé 1 cm de collerette vaginale comme le recommande Younge."

Au Congrès de Chirurgie de 1955,Moricard (490) dit,à propos du traitement de l'épithélioma intra-épithélial du col de l'utérus:

"Quel que soit l'âge de la malade,la question essentielle est la suivante:le cancer pré-invasif est-il témoin d'un cancer invasif?"

Ainsi,.."la large biopsie exérèse à l'anse galvanique dirigée par le test de Schiller et la colposcopie enlevant non seulement la ligne frontière des 2 épithéliums,mais pénétrant assez haut dans l'endocol,pourra répondre à la question."

Et.."La conisation du col pour les cliniciens se refusant à d'autres moyens de détection que les frottis vaginaux,pourra répondre à la question."

Dès lors,le choix thérapeutique serait fait dans 2 contextes différents:

1° L'épithélioma intra-épithélial est isolé-la femme est jeune : " l'ampleur de l'exérèse ne dépend pas tant de son jeune âge..que du nombre d'enfants qu'elle a déjà et de son désir de futures maternités.Si la femme désire formellement conserver ses possibilités de reproduction un acte thérapeutique limitée est admis-

sible: ablation large à l'anse galvanique;amputation du col."
Il sera indispensable , sur la pièce prélevée examinée par l'anatomo-pathologiste de "confirmer le premier diagnostic de non invasion". D'autre part,"Il sera indispensable,pendant les années qui suivent, d'imposer à la patiente une surveillance longue et sans lassitude en ayant recours aux 3 modes de détection:Schiller,colposcopie et frottis vaginaux"..

2° L'épithélioma intra-épithélial est isolé et la femme n'est plus jeune : "nous estimons que le traitement de choix est l'hystérectomie totale conservatrice des ovaires.Si l'examen préopératoire a permis de préciser que l'EIE s'étale en surface,le chirurgien devra pratiquer une section basse du vagin en réséquant une collerette vaginale généreuse.La pièce sera étudiée en détail du point de vue anatomo-pathologique après l'opération".

En 1957,Younge (791) expose un travail important effectué au "Free Hospital for Women" à partir de 1936,concernant le traitement conservateur du cancer in situ du col de l'utérus.

Afin de répondre à la question de la validité du traitement conservateur,permettant de préserver la fonction reproductive de la femme jeune,et de savoir si ce procédé ne comporte pas trop de risques,l'auteur a jugé nécessaire de suivre sur une période assez longue des femmes soumises à une telle thérapeutique.

En effet,il pense que le traitement de l'épithélioma intra-épithélial doit tenir compte de son comportement biologique et des statistiques qui tendent à prouver que la durée moyenne du cancer in situ est de l'ordre de 8 à 10 années avant que l'invasion ne se produise.Cependant,les observations cliniques permettent de constater la variabilité de l'intervalle de temps précédant l'invasion,entre 1 et 10 années.Ne connaissant pas la durée antérieure de la lésion au moment de sa découverte il faut aussi éliminer l'invasion qui peut exister d'emblée.

De 1936 à 1954,Younge observe 73 femmes dont le traitement initial était conservateur,avec préservation de la fonction reproductive.Parmi ces femmes il constate que 70 sont demeurées en vie,et que 3 sont décédées pour des causes intercurrentes.

1° 50 de ces femmes ont eu une cautérisation initiale :
l'une d'entre elles est décédée d'une maladie intercurrente,et les autres peuvent être considérées comme guéries,26 ayant été suivies de 10 à 20 ans,et 23 pour des périodes inférieures à 10 années.

2° 5 de ces femmes ont eu une amputation du col:
l'une d'entre elles est décédée d'une maladie intercurrente.Les quatre autres peuvent être considérées comme guéries, 5,6,13 et 17 années après l'intervention.

3° 11 femmes ont été traitées par conisation :
- dans un cas on a jugé que l'ablation de la lésion était insuffisante et une hystérectomie était pratiquée au bout de 2 mois;
-dans 3 cas l'hystérectomie était décidée pour d'autres raisons gynécologiques;
-les autres femmes ont été suivies par biopsies répétées et curetage endocervical.

Parmi les 6 femmes que l'auteur a suivies après conisation simple durant plus de 5 années toutes sont bien portantes.
Younge juge que le canal cervical est la zone critique de la conisation et doit être bien étudiée sur la pièce obtenue au couteau.
L'hémorragie peut être contrôlée après l'intervention par électrocoagulation ou cautérisation.
En conclusion,Younge dit qu'il faut bien sélectionner les femmes pouvant être traitées de manière conservatrice:Il faut éliminer l'invasion et s'assurer que le canal cervical et le vagin ne sont pas atteints.Age et parité sont aussi considérés.
L'avantage principal du traitement conservateur,qui,dans ces conditions est dépourvu de risques ,est de permettre les grossesses ultérieures.Parmi 14 femmes ainsi traitées,l'auteur constate la naissance de 22 enfants normaux,14 avortements et 1 grossesse ectopique.

En 1959,Kottmeier (388) rapporte des résultats thérapeutiques concernant 209 cancers in situ ("stage 0") qu'il a vus entre 1949 et 1956.
En fait,l'examen histologique complet lui a permis de découvrir des signes d'invasion dans 76 de ces lésions qui appartiendraient ainsi au stade IA de l'invasion("preclinical invasive carcinomas").
Dans 163 cas, le traitement a été conservateur:soit curettage,biopsie locale,ou cautérisation ou encore conisation,ou amputation.Une surveillance ultérieure a permis de constater dans 14 de ces cas une évolution vers l'invasion.
Parmi les 46 cas traités par hystérectomie l'auteur ne constate pas de récidives.

Pour Mussey (505),en 1959,après diagnostic d'un cancer in situ sur pièce de conisation(au couteau)),deux attitudes sont possibles:
1°l'hystérectomie totale, par voie vaginale ou abdominale,avec étude du col;
2° la surveillance par des frottis répétés,la conisation ayant une valeur curative.
La première attitude serait celle adoptée le plus souvent.

Funck-Brentano (202), en 1959,rappelle l'extension possible en superficie du cancer "intra-épithélial" du col utérin,vers le vagin et le canal endocervical,élément qui pourrait expliquer l'insuffisance d'une thérapeutique localisée.
Il préconise,après la conisation , une surveillance par frottis et éventuellement par biopsie.
Si la lésion persiste,on choisira en fonction de l'âge:
1° chez la femme de plus de 45 ans:hystérectomie totale et ablation des annexes;
2° chez la femme de 35 à 45 ans:hystérectomie totale;
3° chez la femme de 20 à35 ans: amputation du col par voie vaginale ou abdominale,selon la technique d'Huguier.

En 1959,Huguier (285) rappelle:
-d'une part,que l'ablation locale de l'épithélioma intra-épithélial

doit amener à la guérison définitive;
-d'autre part que la confirmation du diagnostic de cancer in situ doit attendre une étude histologique complète éliminant toute invasion.
Huguier condamne deux attitudes:
1° l'emploi de méthodes détruisant partiellement ou totalement la lésion,rendant par là l'étude histologique impossible:c'est-à-dire cautérisation ou radium;
2° l'absence de traitement et le contrôle simple de la lésion.
Selon lui,le traitement devrait être,en fonction des indications:
-la conisation;
-l'amputation du col;
- ou l'hystérectomie.

En 1960,Funck-Brentano (200) dit que lorsque l'épithélioma intra-épithélial du col utérin est irréversible il constitue l'étape initiale d'un cancer dont la limitation enclose peut durer plus ou moins longtemps.
Ainsi, lorsque la lésion persiste, sans qu'il y ait caractère d'urgence,la thérapeutique s'impose,telle que l'auteur l'a énoncée en 1959.

En 1960,Ferguson (177) rappelle le fait que la conisation du col ainsi qu'il l'a pratiquée chez 84 femmes présentant des cancers in situ peut être une thérapeutique insuffisante.
En effet,lors de l'hystérectomie ultérieure il trouve 27 cas, soit 32% de" lésions résiduelles": -1 cas de cancer invasif;
-14 cas de cancer in situ;
-12 cas de dysplasies.

En 1960,Nolan (528) fournit les résultats thérapeutiques de 40 cancers in situ du col utérin suivis sur les 10 années consécutives à une radiothérapie à dose basse.Ce travail n'apporte pas d'arguments concluants en faveur de la radiothérapie qui,comme nous l'avons vu avec Younge, semble contreindiquée dans les lésions intra-épithéliales.
En 1960,Beecham (55) dit que la conisation,qui peut être pratiquée devant un cancer in situ chez la femme enceinte comporte des risques hémorragiques,abortifs et obstétricaux.

En 1961,Huguier (286) consacre,dans son livre de chirurgie de l'utérus,un chapitre à l'épithélioma intra-épithélial du col dont on peut retenir les passages importants:
"Quatre notions fondamentales gouvernent l'attitude chirurgicale pratique face à l'épithélioma intra-épithélial."
1°"La détection peut être cytologique(frottis) ou histologique (biopsie) mais le diagnostic ne peut être affirmé que par l'histologie."
2° L'épithélioma intra-épithélial peut être isolé ou coexister avec un cancer invasif.La coexistance s'est affirmée dans 12 de nos 26 cas"..mais "en moyenne il faut chiffrer l'association à 20%."

Le plus souvent l'épithélioma intra-épithélial étant identifié grâce à la biopsie orificielle,l'histologie du col amputé montrait la lésion invasive endo-cervicale en continuité avec l'anomalie muqueuse exo-cervicale."

3° L'épithélioma intra-épithélial ne donne ni d'essaimage lymphatique ni de métastases.Mais..Il peut récidiver localement,soit au niveau du col, soit au niveau de la zone liminaire du cul-de-sac vaginal.Cette éventualité,dont la fréquence paraît être de 3 % peut s'observer après biopsie-exérèse,conisation(25%) ou amputation(3%), voire même hystérectomie(3%).Phillppe a vu une récidive après radium à petite dose.Il est difficile,en fait,d'affirmer la récidive véritable, connaissant la fréquence des formes multicentriques.

4° L'épithélioma intra-épithélial abandonné à lui-même peut se stabiliser,régresser ou,plus souvent,aboutir à l'invasion."

"Le traitement de l'épithélioma intra-épithélial connaît actuellement la plus grande variété."

"L'incontestable potentiel de malignité d'une part,la fréquente association à une lésion invasive d'autre part doivent faire condamner: - l'abstention surveillée;

- les traitements qui ne permettent pas de contrôler le diagnostic par l'histologie d'une pièce d'exérèse,extirpation limitée à l'anse diathermique,électrocoagulation,application de radium.

L'évolution strictement locale,l'absence d'essaimage ganglionnaire, la guérison habituelle après exérèse limitée au col et à la colerette vaginale font également condamner tout traitement analogue à celui du cancer invasif : -colpo-hystérectomie élargie;

-curiethérapie ou autre procédé de radiothérapie."

"Les mêmes raisons nous paraissent également faire rejeter,sauf lésion annexielle associée,toute intervention comportant la castration,et par conséquent le radium".

En vérité il y aurait 3 choix possibles:

1°L'hystérectomie totale ,même avec conservation annexielle,préconisée actuellement par beaucoup d'auteurs,nous paraît elle aussi démesurée(et aussi bien insuffisante si elle n'emporte pas une collerette vaginale siège possible de récidive)."

"L'association d'une lésion invasive endométriale latente est une éventualité trop exceptionnelle.Les femmes atteintes d'épithélioma intra-épithélial sont souvent jeunes et justiciables de la conservation non seulement des fonctions ovariennes mais de possibilités de maternité:dans nos séries,l'âge moyen est de 37 ans(29 à 44) alors qu'il est de 53 ans pour le cancer invasif(31 à 67).D'autre part, si l'histologie de la pièce décèle une lésion invasive,la curiethérapie est impossible et un élargissement chirurgical de l'exérèse très malaisé sauf sur les ganglions."

2-"La conisation du col,si souvent pratiquée,nous paraît à rejeter pour 2 raisons.Une raison de pathologie,la plus importante présentement:l'exérèse trop restreinte expose peut être à méconnaître une lésion invasive associée et sûrement à la récidive(ou à la poursuite d'évolution d'un foyer restant d'une lésion multicentrique) dont le taux est,par exemple, de 27,3% dans la statistique de Backer

et Hanks et de 13,5% dans celle de Varangot.Une raison de chirurgie ..la conisation expose à des hémorragies secondaires parfois très abondantes.

3ᵉ L'amputation du col nous paraît le traitement de choix".

" Comportant l'exérèse d'une collerette vaginale d'un cm de largeur elle annule pratiquement le risque de récidive.Associée au curettage de l'endomètre pour confirmation de l'examen clinique,voire d'une hystérographie,elle laisse peu de risque de négliger une lésion corporéale sus-jacente."

"Avec une section tracée à mi-distance de l'isthme et de l'insertion vaginale elle laisse la possibilité de grossesse et d'accouchement. Elle permet un contrôle histologique réellement complet du col.Et si celui-ci dépiste une lésion invasive,on ne trouve aucune entrave technique aussi bien à l'application du radium qu'à l'hystérectomie élargie.Mais chez une femme jeune,aux attaches utérines intactes, l'amputation par voie vaginale..est difficile.Aussi usons-nous d'une technique d'amputation par voie abdominale"..

Ainsi,la conduite pratique d'Huguier est la suivante:

-s'il s'agit d'une femme jeune dont l'épithélioma intra-épithélial est cliniquement isolé,l'amputation sous-isthmique du col avec exérèse d'une collerette vaginale et curettage de l'endomètre, le plus souvent par voie abdominale;

-s'il s'agit d'une femme plus âgée ou ayant des lésions associées utérines ou annexielles "l'hystérectomie totale avec ou sans castration" peut se discuter;

-s'il y a "doute sur l'invasion,nous nous en tenons à l'amputation du col pour une femme jeune,mais..pour une femme aux approches de la ménopause ou ménopausée..nous faisons "de préférence une hystérectomie élargie à minima".

En 1961,Moore (486)préconise deux traitements pour le cancer "stade 0" (cancers in situ et microinvasifs):

1° la conisation seule chez la femme désirant des grossesses ultérieures;

2° l'hystérectomie totale dans la plupart des cas.

Il constate,sur pièce d'hystérectomie consécutive à une conisation,qu'il y a seulement 6,5% de lésions résiduelles,dans la mesure où la lésion était comprise en entier dans la pièce de conisation.

Selon Moore,au cours de la grossesse(487),si la conisation montre un "cancer superficiel" on peut attendre l'accouchement avant de décider d'un traitement radical.

Pour lui, la conisation elle-même influe peu sur la grossesse.

Ce n'est pas l'avis de Mc Laren(464),qui, en 1961,souligne les risques abortifs de la conisation.

En 1961,Bottomy(76) dit qu'il faut pratiquer une conisation en période de grossesse devant un diagnostic de cancer in situ à la biopsie à la pince,malgré le fait que sur 15 femmes enceintes soumises à cette intervention,un avortement a été ainsi provoqué.

En effet, l'auteur pense qu'il faut surtout tenir compte de la reconnaissance de 4 cancers invasifs,justiciables d'un traitement radical immédiat,parmi ces 15 femmes.

Pour Ayre(40),en 1961,une conisation au couteau,après infiltration d'une solution saline d'épinéphrine évite un saignement

important , et peut être pratiquée sans risque important après le 3ème mois de la grossesse.Si la lésion est bien "préinvasive" on peut ensuite se contenter d'une attitude conservatrice sous surveillance cytologique.

En 1961,Petersen (555 et 492) déduit de ses observations évolutives de 127 cancers in situ,les conclusions thérapeutiques suivantes:
-Il ne s'agit pas d'un état d'urgence et on eput temporiser le traitement de quelques mois à une année;
-dans les cas où l'anomalie épithéliale persiste on peut être amené à pratiquer une hystérectomie simple.

Selon Palmer (492),en 1961,lorsque la biopsie à la pince décèle une dysplasie irrégulière ou un aspect d'épithélioma intra-épithélial,Il faut pratiquer une biopsie élargie: soit sous la forme d'une amputation conoïde du col(lésion étendue) soit sous la forme d'une biopsie exérèse à l'anse diathermique (lésion limitée).
La surveillance ultérieure se fait en principe:
-tous les 3 mois en cas d'épithélioma intra-épithélial;
-tous les 6 mois en cas de dysplasie irrégulière;
par colposcopie et frottis endocervicaux,car c'est malgré tout de l'intérieur du col que risque de venir la récidive d'épithélioma intra-épithélial.
Bien que nous ayons vu l'inconvénient de la biopsie à l'anse diathermique,nous retiendrons ici,l'attitude thérapeutique semblable devant une dysplasie irrégulière et un cancer in situ.

Pour Kottmeier(492),en 1961:
"Le soupçon d'épithélioma pré-invasif exige un examen méticuleux avant la thérapie radicale.Il est important d'obtenir un accord complet sur les cas qui doivent être classés dans les dysplasies irrégulières,le cancer stade 0 et le cancer stade IA."
En effet,devant un premier diagnostic de "cancer préinvasif" Kottmeier dépiste dans 20% des cas un cancer invasif lors de la conisation ou d'autres excisions élargies ultérieures.De plus,dans 10% des cas , l'épithélioma endocervical était associé à un exocol tout à fait normal.
Kottmeier traite le cancer in situ en fonction de l'âge et de l'état général de la femme.Généralement il pratique une conisation, suivie de l'étude de 8 fragments histopathologiques pour voir si la lésion est intra-épithéliale ou invasive.
Suivant ces résultats il fait ou non un traitement au radium.

Selon Graham et Sotto(226),en 1962,devant une suspicion de cancer in situ du col utérin il faut éliminer un cancer invasif par un bilan au cours duquel on pratiquera de préférence une biopsie par conisation dont on étudiera les 12 blocs,et un curettage endocervical.Ayant éliminé l'invasion,on a le choix entre un traitement radical ou conservateur, et ce choix peut tenir compte du désir de maternité de la femme,de son acceptation d'une surveillance ultérieure,ainsi que de l'expérience de certains auteurs résumée dans le tableau que l'on trouvera à la page suivante.

TRAITEMENT - AUTEUR - PUBLICATION	Nombre de KIS	Nombre de Kinv	Temps d'observation	Temps de développement
CONISATION : Total des cas	163	0		
CARTER B. Am. J. Obst. et Gynec. 71 : 634-652, 1956	19	0	5 ans	
KOTTMEIER H.L. Tr. 1rst Internat. Cancer Cytol. Cong. : 459-463, 1956	98	0	1 à 6 ans	
MARTZLOFF K.H. Am. J. Obst. et Gynec. 74 : 799-800, 1957	15	0	5 ans	
KRIEGER J.S. Am. J. Obst. et Gynec. 76 : 312-320, 1958	31	0	3 ans	
AMPUTATION DU COL : Total des cas	26	1		
HELD E. Arch. F. Gynäk 29 : 322-364, 1952	10	0	5 ans	
KOTTMEIER H.L. Carcinoma of female genitalia, Williams & Wilkins (Balt) 1953	7	0	5 ans	
SHERMAN A.I. Missouri Med 53 : 275-279, 1956	9	1	1 à 20ans	6 ans
HYSTERECTOMIE TOTALE : Total des cas	279	6		
HELD E. Arch. F. Gynäk 29 : 322-364, 1952	67	0	5 ans	
BLUMBERG J.M. Am. J. Obst. et Gynec. 66 : 421-425, 1953	-	1	5 ans	
GRAHAM J.B. Am. J. Obst. et Gynec. 64 : 1159-1162, 1952	75	1	5 ans et+	8 ans
CARTER B. Am. J. Obst. et Gynec. 71 : 634-652, 1956	103	2	5 ans	21 mois 5 ans
SHERMAN A.I. Missouri Med 53 : 275-279, 1956	27(collerette)		5 ans	
	7 (sans)	1	5 ans	6 mois
MAY H.C. Am. J. Obst. et Gynec. 76 : 807-811, 1968		1	5 ans	2 ans

...

TRAITEMENT - AUTEUR - PUBLICATION	Nombre de KIS	Nombre de Kinv	Temps d'observation	Temps de développement
COLPOHYSTERECTOMIE ELARGIE : Total des cas	251	0		
TeLINDE R.W. Am. J. Obst et Gynec. 74 : 792-803, 1957	211	0	5 ans	
CARTER B. Am. J. Obst. et Gynec. 71 : 634-652, 1956	5	0	5 ans	
SHERMAN A.I. Missouri Med. 53 : 275-279, 1956	11	0	5 ans	
MEIGS J.V. Communication 1960	24	0	5 ans	
RADIOTHERAPIE "PARTIELLE": Total des cas:	25	4		
KOTTMEIER H.L. Carcinoma of Female Genitalia, Williams & Wilkins (Balt) 1953	25	4	5 ans et plus	1, 3, 4 et 6 ans
RADIOTHERAPIE "CLASSIQUE": Total des cas:	57	1		
HELD E. Arch. F. Gynäk 29 : 322-364, 1952	3	0	5 ans	
TeLINDE R.W. Am. J. Obst. et Gynec. 1954	8	1	5 ans	6 mois
KOTTMEIER H.L. Carcinoma of Female Genitalia, Williams & Wilkins (Balt)1952	22	0	5 ans	
CARTER B. Am. J. Obst. et Gynec. 1956	5	0	5 ans	
SHERMAN A.I. Missouri Med 1956	19	0	5 ans	

...

Au total,selon Graham et Sotto:

1° La radiothérapie est peu indiquée dans le cancer in situ,car à doses modérées elle expose au développement ultérieur d'un cancer invasif,et lorsqu'elle est faite selon les règles classiques applicables pour un cancer invasif il s'agit d'un acte trop important.

2° L'hystérectomie trouve des indications.
L'hystérectomie élargie,selon la technique de Te Linde,moins mutilante que celle de Wertheim,mais emportant une collerette vaginale importante,serait le procédé de choix.

3° La conisation ou l'amputation du col donneraient lieu à des résultats équivalents.

Graham et Sotto donnent leur préférence à la conisation au couteau,emportant la jonction épithéliale et tout l'épithélium anormal avec une marge d'un cm de chaque côté.Dans la mesure où l'examen histologique montre l'absence d'invasion et l'ablation complète de la lésion,on peut se contenter d'une surveillance ultérieure régulière si la malade accepte celle-ci.Cette surveillance périodique doit se faire pqr examen clinique et frottis,tous les 2 mois au début.Si tout rentre dans l'ordre,la surveillance ultérieure sera faite chaque année.Les grossesses sont possibles.
S'il existe des anomalies en faveur d'une récidive il faut pratiquer une biopsie et un curettage.

L'amputation du col est moins favorisée par Graham et Sotto,qui lui repprochent de gener un traitement ultérieur qui pourrait s'avérer nécessaire si l'histologie montrait une invasion.

On voit qu'en ce qui concerne le traitement conservateur l'avis de Graham et Sotto s'oppose à celui exprimé par Huguier en 1961.

En 1962,Fruhling (199) rappelle le fait qu'une biopsie(à la pince) et un curettage endocervical doivent être pratiqués lorsque le dépistage évoque l'existence d'un cancer in situ.Cependant: "Le matériel biopsique permettqnt ,le cas échéant, de ne poser que le diagnostic de possibilité d'épithélioma intraépithélial, il faut avoir recours alors à un procédé complémentaire: la conisation!" Pour ce dire,Fruhling se base sur la publication de 1961 de Kottmeier,montrant une association dans 20 % des cancers in situ d'un cancer invasif décelé à la pièce d'hystérectomie,ce dernier traitement ayant pu laisser des paramètres envahis dont l'atteinte était responsable de la mort ultérieure.

Pour Fruhling:"Le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial étant porté dans le conditions mentionnées,le traitement de choix est l'hystérectomie simple sans ablation des ovaires.Une exception à ce traitement:la femme jeune désireuse de maternités chez laquelle on peut se contenter d'une conisation dont les limites passent en territoire sain". Mais dès lors.."la possibilité d'un foyer néoplasique inaperçu demeuré en place ou d'une récidive,doit forcer le clinicien à suivre la malade pendant très longtemps à l'aide de la cytologie vaginale,avec biopsie à la moindre alerte."

De même,en 1962,Margulis (449) insiste sur la surveillance par frottis et test de Schiller après traitement non radical d'un cancer in situ du col de l'utérus.De plus, il faut penser à vérifier l'absence d'une extension de la lésion(en superficie)en particulier

vers la partie supérieure du vagin.

Green(232),en 1962,traite des cancers in situ du col utérin:
-soit par hystérectomie: 106 cas;
-soit par conisation : 84 cas,parmi lesquels il constate 11 lésions résiduelles nécessitant dans 4 cas une hystérectomie ultérieure.
L'attitude thérapeutique de Kok (370) en 1962 est semblable à celle de Green.

Gough (223),en 1962,met en doute la nécessité de l'hystérectomie face à un cancer in situ,bien que dans une série de conisations il ait constaté 26,4 % de cancers "résiduels".Pour cet auteur,une conisation large,avec vérification de l'ablation complète de la lésion serait suffisante.
De même,Bickenbach (65),en 1962,au cours du symposium sur les lésions cervicales,juge que la conisation est suffisante si l'examen histologique de la pièce débitée en 8 à 12 blocs montre bien qu'il s'agit d'une lésion in situ sans invasion,entourée de tissu sain sur toutes les coupes.

Au cours de ce même symposium,Boyes (85) dit que la conisation seule comme traitement du cancer in situ n'est possible que dans 30 à 40 % des cas(ceux où les coupes sériées montrent l'ablation de la lésion en entier et où la femme est prête à se soumettre à une surveillance prolongée).En principe,la fertilité et les grossesses ultérieures seraient normales.
Dans les cas où la conisation n'enlève pas complètement la lésion il faut une hystérectomie totale qui peut n'être pratiquéee qu'après un certain délai.
La surveillance serait nécessaire dans tous les cas,car parmi les hystérectomies mêmes l'auteur constate 2 récidives vaginales(série de 358 cancers in situ dont 74 sont traités par la seule conisation sans récidives sur une période d'observation de plusieurs années).

Lors de ce symposium sur les lésions cervicales,Jordan(318),insiste sur l'importance de facteurs cliniques dans le choix de la thérapeutique du cancer in situ:l'âge,la parité,le désir de grossesses et la coopération de la malade doivent,en particulier,être considérés.
Schématiquement: - chez une femme jeune ou préménopausique mais désirant des maternités,on fera une conisation avec des coupes sériées et un curetage;par la suite la surveillance sera maintenue;
- dans les autres cas on pratiquera une hystérectomie totale et des frottis de contrôle;
- dans aucun cas on aura recours à un traitement plus important,et en particulier, la radiothérapie est contrindiquée.

Koss (384) exprime,quant à lui, un avis tenant compte de l'anatomo-pathologie.
Selon lui,2 notions ,en particulier,doivent guider la thérapeutique:
1°la connaissance de la conception du"cancer in situ" du laboratoire consulté,et la précision de l'aspect cellulaire (cellules régulières ou petites,d'aspect malin): en effet une hystérectomie

serait peu justifiée pour une lésion à caractère de dysplasie irrégulière;

2° la distribution topographique de la lésion: un cancer in situ limité à un quadrant est peu souvent accompagné d'invasion.

Toujours au cours de ce symposium,Schüller (649) est,comme Bickenbach,favorable au traitement conservateur du cancer in situ du col, lequel permettrait des grossesses ultérieures et n'exposerait pas particulièrement à des récidives,à condition d'exiger l'ablation totale de la lésion (166 cas ainsi traités).
Cependant,si à l'examen histologique la conisation paraît insuffisante,l'on doit pratiquer une hystérectomie(49 cas ainsi traités parmi lesquels on a trouvé un certain nombre de cancers in situ résiduels).
Mais il n'y a aucune indication de chirurgie radicale,type Wertheim, dans le cas d'un cancer in situ.De même,l'on ne doit pas avoir recours à la radiothérapie.Dans tous les cas,une surveillance ultérieure s'impose par des frottis tous les 3 à 6 mois.

De même,Bret(649) est favorable à un traitement conservateur du "cancer in situ", et il invoque la définition histologique encore imprécise de cette lésion comme argument.L'amputation du col ou la conisation avec des coupes sériées permettent d'éliminer une invasion.L'auteur pratique aussi l'ablation des lésions à l'anse diathermique.Après intervention,une surveillance cytologique et colposcopique s'impose.

Nuovo(649) dit que la conisation peut être décidée devant un cancer in situ en fonction de l'âge,du désir de grossesses et de la coopération de la malade.
Néanmoins,un tiers des malades sont le cancer in situ a été diagnostiqué dans son laboratoire,ont eu une hystérectomie totale du fait d'une attitutde plus radicale au moment des premiers diagnostics ou de la persistance de frottis positifs après conisation.

Enfin,lors du symposium sur les lésions du col utérin,Hillemanns (267) aborde le problème intéressant des récidives du cancer in situ après traitement.
La récidive vraie ,survenant après une période de latence d'un an et demi à 2 ans,est assez rare et ce que l'on constaterait le plus souvent(deux tiers des cas)correspondrait en fait à la persistance de cellules anormales liées à une conisation insuffisante.
L'attitude thérapeutique devrait tenir compte de la nature in situ ou invasive de la récidive,mais l'auteur pour sa part n'a constaté que des récidives de type in situ.
Une deuxième conisation est rarement faisable chez la femme jeune, et le traitement de choix serait l'hystérectomie simple emportant une collerette vaginale.

Selon Osband(541),en 1962,chez la femme enceinte, une suspicion de cancer in situ du col devrait faire pratiquer une conisation avant la 34ème semaine de la grossesse.Si on élimine l'invasion,l'accouchement pourra se faire par voie basse,et une thérapeutique du post-partum comportera soit une nouvelle conisation soit une hystérectomie.

En 1963,Funnell(203),après une surveillance cytologique tous les 3 mois,puis chaque année,de cancers in situ traités par hystérectomie, constate une incidence de 0,7 à 6,6 % de récidives.Parmi les femmes présentant des "récidives" il note que la plupart n'ont pas eu de test de Schiller avant la thérapeutique,et qu'une seule avait subi l'ablation d'une collerette vaginale.Ainsi, dans un certain nombre de ces cas il peut s'être agi d'un traitement insuffisant,laissant une partie de la lésion;mais il y aurait aussi des cas de récidives véritables.

C'est l'avis de Michalkiewicz (473) qui,en 1963,tire quelques conclusions d'une série personnelle de 368 cancers in situ suivis pendant les 9 années consécutives au traitement.Il constate 14 cas,soit 3,8%, de"récidives": -1,3% après hystérectomie;
-3,8% après conisation;
-22% après cautérisation.

Dans 70% des cas,ces "récidives" se font dans la région des culs de sac vaginaux.
En fait,parmi les 14 "récidives",8 peuvent s'expliquer par un traitement insuffisant,l'un correspond à une atteinte multicentrique atteignant même le corps utérin, et récidivant au niveau du vagin;et seulement 5 cas sont apparues "sans cause apparente".
Michalkiewicz cite aussi les travaux de plusieurs auteurs ayant constaté des récidives après traitement de cancers in situ.
Nous pouvons résumer ces travaux en un tableau que l'on trouvera à la page

Pour conclure,Michalkiewicz reprend la théorie de Newman et Cromer ,selon laquelle il existe un "champ cancérologique" au niveau du tractus génital externe,qui comprendrait toute la portion intra-vaginale du col et le tiers supérieur du vagin.L'apparition d'une lésion néoplasique dans cette aire peut être suivie,après un intervalle plus ou moins long,par un processus semblable au niveau d'une autre zone.

Sur le plan thérapeutique,il admet la possibilité d'un choix en face d'un cancer in situ du col, en fonction de l'âge,de la vie gynécologique et de l'étendue de la lésion.Mais,lorsqu'on effectue un traitement conservateur aulieu d'une hystérectomie,il faut une surveillance de longue durée.

En 1963,Enterline (171) considère non pas le problème des récidives mais celui des lésions résiduelles trouvées sur pièce d'hystérectomie consécutive à la conisation.En fait, l'étude histologique lors de la conisation au couteau permettrait de prévoir avec beaucoup de précision l'existence ou non d'une lésion résiduelle:

-sur 21 prédictions d'ablation complète: 1 seul cas de cancer résiduel;

-sur 10 prédicitions d'ablation incomplète: 1 seul cas sans cancer résiduel.

L'auteur conclut à la possibilité de traiter un cancer in situ du col par la seule conisation avec surveillance, dans la mesure où l'on juge que l'ablation de la lésion est complète.

En 1963,Zinser (797) constate,parmi 151 conisations pour des cancers in situ du col utérin, que la marge de tissu sain est insuffisante dans 20 cas,parmi lesquels seuls 5 présentaient une lésion résiduelle confirmée par l'intervention consécutive,les 15 autres cas étant négatifs à la surveillance cytologique.

AUTEURS PUBLICATION	NOMBRE DE CANCERS IN SITU	TRAITEMENT	RECIDIVES %
Parker-R.T.,Cuyler W.K. 108-Surg. Gynec. and Obstet.1959	316	Hystérectomie	0,9
Gusberg S.B.,Marshall D. (sur 1 à 20 ans) Obst. and Gynec. 1962,19 , 713-720	327	Hystérectomies	1,9
Hohlbein R.,Ganse R. Ztschr.Geburtsh U Gynäk. 1960, 155, 182-196	260	Hystérectomies Amputations du col	1,1
Wagner D. Geburtsh. U. Frauenh 1961 ,21, 944-961	139	Amputation du col Conisation Hystérectomie	17,0 0
Uhlmann G. 8th Internat. Can. Congress Moscow USSR 1962, 309	516	Amputation du col Conisation	1,0 8,0
Ugryumowa R.P. 8th Internat. Can.Congress Moscow USSR 1962, 531	106	Hystérectomie Electrocoagulation	2,0
Mrozowska J. Nowotwory,1962,12/1 ,139-146	103	Amputation du col Hystérectomie	2,0 0
Polachowski K. 8th Internat. Can. Congress Moscow USSR, 1962, 306-307	348	Hystérectomie Amputation du col Conisation	0,7 15,0
Kawecka M. Nowotwory,1958, 8/3-4, 243-250	250	Conisation	0,8
Bylina J. 8th Internat. Can. Congress Moscow 1962, 530	237	Conisation	3,8
Taux moyens de Récidives après les trois types de traitement employés seuls		Hystérectomie Conisation Amputation du col	0,7 4,2 1,5

Mais,d'autre part, Zinser traite 101 cancers in situ par l'hystérectomie.

Quant à Josey (320), en 1963,il dit que le traitement conservateur du cancer in situ peut être suivi d'une progression vers une néoplasie invasive et doit don être suivi de contrôles cytologiques périodiques(un cas de progression vers l'invasion constaté après conisation).

En 1963,Sirbu (665) publie les résultats thérapeutiques de plusieurs cancers in situ qu'il a traités soit par hystérectomie,soit par amputation sus-vaginale du col.
Il conclut que l'hystérectomie peut être un traitement trop radical.

Après amputation du col ou conisation,dans 34 cas de cancer in situ, en 1963,Grunberger(247) admet la valeur de ces traitements conservateurs, à condition de s'assurer que toute la lésion a été enlevée et d'effectuer un contrôle cytologique tous les 2 mois.Dans les autres cas il faudrait faire une hystérectomie.

En 1963,Uhlmann(722) constate une variation de l'attitude thérapeutique adoptée au département de gynécologie où il travaillle vis à vis du cancer in situ du col utérin:

- jusqu'en 1953: dans 80 % des cas hystérectomie totale ou même élargie de type Wertheim;
- depuis 1954: dans 60% des cas amputation du col(1% de récidives) ou conisation (8 % de récidives) avec contrôle cytologique ultérieur;hystérectomie dans les autres cas ,et en particulier chez la femme de plus de 40 ans.

Selon Bahrmann(48),en 1963, en décidant du traitement du cancer in situ l'on doit tenir compte de l'importance des régressions spontanées (70 % selon Petersen) et ainsi choisir des interventions non mutilantes.
L'auteur pratique l'électrocoagulation avec contrôle cytologique avant 40 ans, et sur 200 cas ainsi soignés,constate un seul cancer après 5 ans.
L'hystérectomie est réservée aux femmes de plus de 40 ans.

En 1963,Ashe (28) dit que l'on ne peut affirmer le diagnostic de cancer in situ du col utérin qu'après la conisation; et si celle-ci retire toute la lésion,elle est suffisante;mais si elle laisse persister une partie de la lésion,il faut la compléter par une hystérectomie.

De même qu' Uhlmann en allemagne,Mc Laren en angleterre en 1963 (465), constate une variation de l'attitude thérapeutique devant le cancer in situ du col utérin:

-avant 1954:hystérectomie;
-depuis 1954: la conisation au couteau,suivie de coupes sériées tient lieu de thérapeutique dans les 70% des cas où elle est jugée suffisante,et on considère qu'il y a guérison si la cytologie est négative après une année,les grossesses étant dès lors possibles; dans 30% des cas l'hystérectomie est encore pratiquée,soit pour raison gynécologique dans 9% des cas (saignement du moignon cervical),soit parceque la conisation est jugée insuffisante du fait de la persistance d'une cytologie anormale

...

ou de l'existence d'un cancer in situ résiduel,ou encore d'une lésion invasive.

Sur une série de cancers in situ du col utérin diagnostiqués au cours de la grossesse et pour lesquelles la conisation a confirmé l'absence d'invasion,Sedlis(652),en 1963, a jugé que la délivrance par voie basse était possible.Lors du post-partum, la majorité des femmes a été traitée par hystérectomie, mais 7 femmes sont suivies par la cytologie, la conisation ayant été considérée suffisante dans leurs cas.

En 1964,Boutselis (80) dit que la conisation en période de grossesse peut être pratiquée afin de confirmer une suspicion de cancer in situ(et éliminer l'invasion);mais elle expose à 11,5% d'incidents.
Un traitement ultérieur peut être décidé lors du post-partum.
De même,en 1964,Williams (781) pratique la conisation en période de grossesse,afin de parvenir au diagnostic définitif de cancer in situ(les incidents hémorragiques étant plus importants qu'en dehors de la grossesse).Par la suite,si les bords de la pièce de conisation sont libres, chez une femme jeune,il pense que l'on peut se contenter d'une surveillance régulière.
Mais le plus souvent il pratique une hystérectomie type Wertheim modifiée.

Varga (731),en 1964,pense que la conisation large est souvent insuffisante devant un cancer in situ du col utérin et préfère une hystérectomie.Il base cet avis sur les résultats de 88 cancers in situ traités par hystérectomie après avoir eu une conisation.
De même,Green(231),en 1964,trouve,parmi une série de cancers in situ, que la conisation n'a pas enlevé toute la lésion dans un pourcentage important des cas: 80 %.
Selon Beyer (62),en 1964,la conisation pourrait être un traitement suffisant dans les cas d'épithélioma intra-épithélial du col utérin où l'histologie consécutive affirme bien que toute la lésion a été enlevée.
Copenhauer(117),en 1964,bien qu'ayant pratiqué une hystérectomie pour la plupart des cas d'une série de 141 cancers in situ du col qu'il a vus, opte pour une attitude conservatrice,et en particulier pour la conisation employée seule.

Mais Gusberg(250),en 1964,n'accorde à la conisation qu'une valeur diagnostique, et traite l'épithélioma intra-épithélial du col utérin:
-soit par hystérectomie totale par voie abdominale,avec conservation des ovaires,emportant une collerette vaginale large;
-soit par amputation du col de type Sturmdorf.

En pratiquant une hystérectomie chez 133 femmes pour lesquelles le diagnostic préalable était le cancer in situ,Terrili(700),en 1964, constate dans un tiers des cas l'existence d'un foyer résiduel.
Cependant, il juge que le traitement conservateur est valable à condition d'une surveillance cytologique pour éliminer une lésion résiduelle ou récidivante.
De même,en 1964,Nelson (517) juge que l'on peut s'arrêter à la conisation chez une femme de moins de 35 ans désirant des enfants,à condition

....

d'instituer une surveillance cytologique par des frottis tous les 3 mois. Lors d'une grossesse ultérieure, si la cytologie montre des classes I ou II ,on permettra une délivrance par voie basse,mais sinon il faudra répéter la conisation pour éliminer l'invasion.
Deux tiers des cas de cancer in situ traités par la seule conisation seraient considérés comme guéris au bilan de la 5ème année.
Cependant, un certain nombre de cancers in situ serait justiciables d'une hystérectomie que l'on pratiquera après test de Schiller ,qui permettra par ailleurs de décider d'éventuelles zones vaginales à enlever.De toutes façons elle emportera une collerette vaginale de 2 cm,et une décision de castration pourra être prise au cours de l'intervention.
La surveillance régulière est nécessaire après hystérectomie,car même lors d'un traitement adéquat l'on peut constater 2,5 % de récidives.

Josey(320),en 1964,insiste sur la longue période de surveillance nécessaire après conisation simple d'un cancer in situ du col utérin,dans la mesure où il a constaté pour un cas ainsi traité le développement d'un cancer invasif seulement au bout de 10 années.

Selon Jordan(319),en 1964, on peut adopter attitudes thérapeutiques devant un cancer in situ du col utérin:

1° traitement "définitif": amputation du col ou hystérectomie totale chez la femme d'âge moyen 45 ans,c'est-à-dire pas trop jeune,ne désirant pas de maternités,ou ne voulant pas se soumettre à une surveillance régulière;

2° traitement "diagnostic": conisation ou cautérisation chez la femme d'âge moyen 36 ans,c'est à dire plus jeune,désirant des maternités et préparée psychologiquement à une surveillance régulière(ce traitement ayant été jugé adéquat pour 53 parmi 54 femmes).

De même,Morton (494),en 1964,dit que l'hystérectomie systématique vis à vis d'un épithéloma intra-épithélial du col utérin est excessive,et que l'on peut se contenter d'une conisation avec surveillance ultérieure par frottis tous les 6 mois chez la femme jeune désirant des maternités. Son attitude thérapeutique vis à vis du cancer microinvasif est semblable.

En 1965,Chevallier (110) considère en détail le problème thérapeutique du cancer intra-épithélial du col au cours de la grossesse. Considérant que la biopsie simple est insuffisante pour en assurer le diagnostic,il pratique la conisation au cours de la grossesse malgré ses risques (68 cas ainsi traités).Il constate que dans 14,5 % des cas (10 fois) elle est suivie d'une complication (4 hémorragies,4 avortements, 2 accouchements prématurés).
L'accouchement se fait par voie basse (60 cas),sauf contreindication(par exemple découverte d'un cancer microinvasif nécessitant une césarienne suivie de Wertheim).
La conisation est répétée 2 mois après l'accouchement pour éliminer un cancer microinvasif ou un "cancer résiduel" dont la fréquence dépendrait du grade histologique de la lésion observée à la première conisation et du stade de la grossesse à laquelle elle a été faite.Ainsi la deuxième conisation trouverait en moyenne 59,2 % de lésions résiduelles,dont 22,2% pour les cancers in situ "degré I",contre 94,7% pour les"degré III".

Cependant, la deuxième conisation ne suffirait pas toujours à enlever la totalité de la lésion puisque lors d'hystérectomies ultérieures l'auteur retrouve encore 18,5 % de lésions résiduelles.
D'autre part,Chevallier constate que les modifications gravidiques ont une influence sur l'étendue de la première conisation:il note 30 % de lésions résiduelles quand la conisation est faite dans le premier trimestre de la grossesse,contre 72,2 % quand elle est pratiquée au cours du troisième trimestre.
Après la seconde conisation se pose,pour Chevallier,le problème du traitement définitif:

1°" Le traitement conservateur n'est réservé par les auteurs, et avec réticence,qu'à un petit nombre de femmes (6 cas) très jeunes,manifestant le désir formel d'autres grossesses et suffisamment dociles pour se soumettre à une surveillance cytologique régulière".
Chevallier fait remarquer:
- que Boutselis et Ullery (les auteurs cités) préfèrent envisager quelques années plus tard un traitement radical;
- que le manque de confiance dans le traitement conservateur vient de la constatation d'un fort pourcentage de lésions résiduelles après conisation(pouvant parfois être microinvasives):
  - 85% de lésions résiduelles selon Pybora et Plutowa;
  - 80% selon Richardson et Thiersch.

2° "Le traitement radical" paraît donc être " le traitement de choix. Il réside dans l'hystérectomie totale avec conservation ovarienne mais ablation d'une collerette de 1 à 2 cm du vagin.Cette hystérectomie peut être faite par voie abdominale ou vaginale."
.." Les auteurs ont remarqué.. que pour avoir un minimum de complications après l'hystérectomie,il était opportun d'opérer dans certains délais: soit moins de 36 heures après la conisation,soit 6 semaines après elle."

En 1965,Morice (493) constate,parmi 101 épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin,traités de manière différente, que seules les interventionsradicales (hystérectomie simple ou élargie) n'ont pas donné lieu à des récidives.
Les autres traitements ont été suivis dans un certain nombre de cas par des récidives apparaissant parfois seulement après 10 années.Il s'agissait de: biopsie exérèse à l'anse diathermique,conisation,amputation du col, curiethérapie et électrocoagulation.
De même, après hystérectomie pratiquée pour 144 cancers in situ du col utérin,Pederson (549),en 1965, ne note aucune récidive.
Cependant,selon Isaacs (297),même dans des cancers in situ du col traités par hystérectomie emportant une collerette vaginale large,on pourrait voir une récidive vaginale (2 observations au bout de 4 et 6 ans).

Selon Younge (792),en 1965,l'intérêt du traitement efficace du cancer in situ du col serait d'éliminer le développement ultérieur d'un cancer invasif.

Dès que l'épithélioma intra-épithélial dépasse ses limites,avec embols lymphatiques ou pénétration de la membrane basale,le problème thérapeutique,tel qu'il est envisagé par Levitt en 1965 (426) est en

.....

dehors du cadre que nous considérons et rejoint celui du cancer microinvasif et du stade I.

De même,nous n'envisagerons pas ici le problème des dysplasies régulières.
Cependant,nous constatons que la thérapeutique des dysplasies irrégulières rejoint celle du cancer in situ,dans la mesure où,comme le fait remarquer Coupez (121),en 1965, la crainte d'une zone d'invasion doit faire pratiquer une conisation ou une amputation du col devant la constatation de ces lésions.

Pour Varga(732) même,en 1966, si la conisation montre une dysplasie irrégulière,surtout si la lésion n'est pas entourée d'une bande large de tissu sain et chez une femme ne désirant plus de maternités,l'on devrait envisager une hystérectomie.

En 1966,Kolstad (377) rapporte des résultats de traitement du cancer in situ (" stage 0"):

-par conisation ,jugée suffisante en fonction de la taille de la lésion sur l'exocol et l'endocol:248 cas,dont 89 suivis durant plus de 5 années,parmi lesquels l'auteur constate 4 récidives in situ (après 12 mois,14 mois,2 ans et 7 ans);

- par hystérectomie : 106 cas: 2 cas d'invasion ultérieure;

-par radium ou radium chirurgie: 60 cas: pas de récidive ou d'invasion ultérieure.

Selon Kolstad les récidives ne sont pas plus fréquentes après conisation qu'après hystérectomie.

Pour Kneale (362),en 1966,le traitement du cancer in situ du col utérin peut se faire selon deux méthodes: la conisation ou l'hystérectomie par voie vaginale,emportant une collerette vaginale dont les limites sont précisées par le test de Schiller.

Selon Silcar (661),en 1966,un cancer intraépithélial du col peut être justiciable d'une hystérectomie après la conisation.

C'est l'avis de Villasanta (734),qui en 1966,constate parmi 75 hystérectomies pratiquées à la suite de conisations montrant un aspect de cancer in situ du col: 26% de cancers in situ résiduels et 4% de cancers invasifs.

Pour Antoine (25),en 1966,la conisation est à la fois un acte diagnostic et thérapeutique valable pour le cancer "préinvasif".

Selon Skipper (666),en 1966, la conisation est un traitement conservateur valable qui permettrait d'éradiquer 86% des épithéliomas intraépithéliaux du col utérin.
Il constate néanmoins la possibilité de lésions résiduelles après conisation,pouvant n'être révélées qu'à l'hystérectomie.

Mosier(495), en 1966,juge la conisation nécessaire pour affirmer le diagnostic de cancer in situ du col utérin,et suffisante comme thérapeutique si les bords ne sont pas atteints à l'examen histologique.Sinon, il faudrait pratiquer une hystérectomie.

En 1966,Byrne (102) discute à la fois la valeur diagnostique et

...

thérapeutique de la conisation devant une suspicion de cancer in situ. D'une part le taux de certaines complications serait élevé (sténose cervicale,hémorragies),mais pourrait être abaissé par l'amélioration de la technique.Mais,surtout, le taux élévé des stérilités ultérieures devrait être pris en considération.

Pour Green(236),en 1966,la conisation serait souvent suffisante comme traitement de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin. Cet auteur fait remarquer que les complications liées à cette intervention ont diminué:- les hémorragies répondent bien à l'Octapressine(Sandoz),hémostatique locale d'action supérieure à celle de l'adrénaline;
-les grossesses ultérieures sont possibles et peu souvent compliquées (15 observations).
Cependant,Green constate,parmi 60 grossesses ultérieures à une conisation pour cancer in situ,13 avortements et 6 accouchements prématurés.
En conséquence,il propose comme traitement conservateur de remplacement, dans les cas où la grossesse future est importante,une biopsie en anneau (" ring type biopsy")(235).

Sur une série de 107 "lésions précancéreuses" et épithéliomas intraépithéliaux du col utérin traités par conisation ou amputation du col, Fontana-Donatelli relève,en 1966,18 grossesses parmi les 74 femmes"à l'âge fécond". Trois de ces grossesses ont donné lieu à des complications dont 2 cas de menace d'avortement.

Feste(179),en 1966,dicte la conduite à tenir devant un frottis anormal découvert en fin de grossesse,après la 35ème semaine.
Il faut attendre le terme pour pratiquer une conisation , dont les coupes congelées seront examinées immédiatement pour éliminer une invasion qui ferait pratiquer une césarienne suivie d'une hystérectomie.Le même traitement pourrait s'appliquer chez une femme ne désirant pas de grossesses ultérieures.
Cependant,s'il existe un épithélioma intra-épithélial chez une femme désirant des maternités futures on pourra faire une délivrance par voie basse suivie d'une surveillance ultérieure.

En 1966,Moore (488) rapporte les résultats de 29 conisations pratiquées chez la femme enceinte .Dans 25% des cas cette intervention a été jugée suffisante comme thérapeutique d'un cancer in situ du col.Parmi ces cas, ainsi que parmi ceux soumis à l'hystérectomie ultérieure,l'auteur note l'absence de récidives.

Selon Rad(565),en 1966,afin de confirmer le diagnostic de cancer in situ du col utérin durant la grossesse il faut pratiquer une conisation, en tenant compte du risque abortif.Cette intervention serait un traitement suffisant dans les cas où les coupes sériées montrent l'ablation totale de la lésion in situ (mais il faut une surveillance cytologique).
Si le cancer in situ n'est pas entièrement enlevé on pourra attendre la fin de la grossesse avant de pratiquer,soit une deuxième conisation soit une hystérectomie chez une femme ne désirant plus de maternités.

En 1967, Rogers (602),bien qu'il ait découvert 40% d'épithélioma intra-épithéliaux parmi 102 femmes enceintes présentant des frottis suspects, trouve qu'il faut revoir l'attitude en ce qui concerne cette intervention en période de grossesse où les complications sont fréquentes.

Cependant,Mussey (506),en 1967,après avoir constaté 95 cancers in situ du col utérin au cours de la grossesse,adopte l'attitude thérapeutique suivante:conisation thérapeutique;accouchement par voie basse;surveillance ultérieure.
En effet, selon Mussey,les avortements liés à la conisation sont rares.

Pour Cox,en 1967 (122),l'hystérectomie est le traitement de choix pour le cancer intra-épithélial du col utérin ,dans la mesure où la femme ne désire plus de maternités et où la surveillance prolongée présente des difficultés.

En 1967,Varangot (729) pose la question suivante:
"La conisation préalable indispensable au diagnostic,puisqu'elle s'efforce d'enlever toute la lésion constitue,à elle seule,un geste thérapeutique.Mais est-elle suffisante?"
Il répond: -1 "Chez la femme ayant atteint la quarantaine,l'opération de sécurité est l'hystérectomie totale avec ou sans conservation annexielle.Les hystérectomies élargies type Wertheim avec ou sans lymphadectomie ne sont pas de mise ici."
-2 "Chez les femmes plus jeunes , l'hystérectomie de sécurité comporte une mutilation plus sérieuse,et l'on s'est demandé s'il n'était pas possible d'avoir une attitude plus conservatrice.."
On a le choix entre 2 méthodes conservatrices:
- soit la simple conisation poussée haut dans le canal cervical,suivie d'une étude attentive et minutieuse de la pièce et d'une surveillance cytologique prolongée.Si l'on retrouve le cancer préinvasif jusqu'aux bords supérieurs de la conisation,si les frottis restent positifs,il faut recourir à des méthodes plus radicales;
-soit l'amputation supravaginale du col qui enlève tout le canal cervical et qui donne pour l'avenir une sécurité que seule la conisation n'apporte pas toujours.
Toutefois, il ne faut pas se dissimuler que,si l'amputation haute du col conserve la fonction menstruelle,elle constitue un handicap certain pour des grossesses éventuelles,car elle est à l'origine de nombreux avortements,alors que l'avenir obstétrical des femmes qui ont subi une simple conisation est excellent.
De toutes façons les femmes soumises à un traitement qui conserve l'utérus doivent se plier à une surveillance de longue durée.."
-3"Les résultats éloignés de ces interventions sont excellents"

En 1967,Cerbonnet (110) énonce les principes qui doivent guider le choix parmi les différentes méthodes thérapeutiques que l'on peut proposer devant l'existence d'un épithélioma intra-épithélial.
Il faut tenir compte du caractère limité de la lésion,mais aussi de la méconnaissance possible d'une invasion associée,et de l'éventualité de récidives:
" L'observation des récidives d'épithélioma intra-épithélial montre qu'il faut retirer le revêtement du canal cervical sur toute sa hauteur et jusqu'au delà du fond des glandes endo-cervicales en largeur;qu'il faut aussi,bien que les îlots d'EIE y soient moins fréquents,retirer l'épithélium de l'exocol et même du cul de sac vaginal sur 2 cm de largeur."

...

Le traitement du cancer in situ doit "à la fois fournir à l'histo-pathologiste une pièce lui permettant de liquider l'inconnue de la micro-invasion clandestine et laisser au thérapeute toutes possibilités techniques de reprise par la curiethérapie et par l'hystérectomie élargie". (en cas d'invasion)Il doit tenir compte de l'âge des femmes,trop jeunes pour être castrées ,et de leur désir possible de maternité.

Cerbonnet élimine ainsi un certain nombre de traitements possibles avant d'émettre son choix pour une technique de type conservateur:

1° Les destructions non chirurgicales de la muqueuse laisseront persister le doute sur la micro-invasion faute d'un examen microscopique complété".
L'électrocoagulation serait d'ailleurs insuffisante;
et l'application de radium démesurée puisqu'entraînant la castration.

2° l'hystérectomie totale , au besoin conservatrice des ovaires,est le traitement adopté par bon nombre d'auteurs,surtout américains.Pour être adéquate elle doit comporter l'ablation de la collerette vaginale péri-cervicale où la renaissance de l'EIE est possible".
Pour Cerbonnet,si l'EIE est vérifié cette intervention est démesurée,et en cas de microinvasion elle gène le traitement ultérieur.

3°La colpo-hystérectomie élargie avec curage ganglionnaire infligerait un traitement inutilement mutilant aux femmes porteuses d'un EIE.

4° La conisation, résection en bloc du canal cervical et du pourtour de l'orifice externe par taille d'un cône à base inférieure péri-orificielle,garde la préférence de beaucoup de spécialistes.Elle permet toutes les reprises thérapeutiques en cas de micro-invasion décelée.Mais elle n'assure pas parfaitement le traitement de l'EIE pur puisqu'elle laisse la périphérie de l'exocol et la zone liminaire du vagin".
En outre,Cerbonnet lui reproche d'être parfois insuffisante pour vérifier que les limites de l'EIE ont été dépassées-au niveau du canal endocervical et du sommet du cône;de comporter des risques hémorragiques liés à la section transversale des branches artériolaires pénétrant le col par sa périphérie.

5°" L'amputation du col offre le plus d'avantages et le moins d'inconvénients.
Comme celle d'une hystérectomie totale,la pièce permet à l'histo-pathologiste de bien repérer et d'étudier à loisir les zones où peut se discuter une micro-invasion..S'il y a microinvasion prouvée ou douteuse,la mise en oeuvre secondaire d'une application de radium,d'une colpo-hystérectomie élargie ne rencontre aucune difficulté majeure."
" Si l'EIE est pur,l'amputation du col suffit à sa guérison stable à la condition d'avoir emporté aussi une collerette vaginale de 2 cm et si la microscopie a vérifié que la section isthmique et la section vaginale ont bien porté en épithélium sain. La mutilation n'est supérieure à celle d'une conisation que du point de vue obstétrical.On retrouve le risque de stérilité et d'avortement que comporte toute amputation du col à section sus-vaginale quelle qu'n soit l'indication.Il peut être amoindri lorsque le cas particulier l'exige,en faisant porter la section un peu au-dessous de l'isthme,sachant que les 5 mm supérieurs du canal cervical sont rarement atteints: un curetage,ainsi que de l'endomètre sus-jacent,s'ajouteront à l'examen de la tranche supérieure de la pièce pour le vérifier.Enfin,contrairement à la conisation,l'amputation du col permet une hémostase réglée de bonne qualité,qui porte au niveau des pédicules cervico-vaginaux.."

...

En 1967, Nebel (515) préconise la conisation au couteau selon la technique de Scott et Reagan devant une suspicion de cancer in situ du col utérin. Cette intervention, faite à la jonction des deux épithéliums après bonne localisation de la lésion a plus de chances d'être efficace. Cependant, un traitement complémentaire, par hystérectomie simple serait nécessaire dans 3,9 % des cas selon l'auteur et dans 14 % des cas selon Fennel.

Selon Lash (416), en 1967, le traitement du cancer in situ doit se décider en fonction de l'âge, de facteurs socio-économiques et de grossesses en cours ou ultérieures. On aurait le choix entre :

1° La conisation (grossesse) ;

2° L'hystérectomie par voie vaginale emportant une collerette vaginale importante ;

3° L'hystérectomie par voie pelvienne (pathologie associée).

De même, en 1967, Devereux (156) traite 632 cancers in situ du col utérin, soit par hystérectomie soit par conisation seule (112 cas).

La conisation serait suffisante dans la mesure où les marges de la lésion ne sont pas atteintes, et dans 22 cas l'auteur a observé des grossesses ultérieures. Cependant il y a le risque de lésion résiduelle, comme le constate l'auteur parmi 16,4 % des lésions soumises à l'hystérectomie consécutive.

En 1967, Michallewicz (474), parmi 533 cancers in situ du col utérin effectue un traitement conservateur dans 54 % des cas parmi lesquels il constate 3,5 % de récidives. Il conclut que devant un cancer in situ le traitement conservateur est possible dans 50 % des cas et sinon l'hystérectomie est nécessaire.

Anderson (17), en 1967, juge que la conisation peut être un acte thérapeutique suffisant pour un certain nombre de cancers in situ du col.

Topek (713), en 1967, dit que la conisation seule est le traitement de choix chez la femme jeune à parité basse. En dehors de ces cas l'on doit pratiquer une hystérectomie totale emportant une collerette vaginale d'au moins deux centimètres.

Mais selon Ragon-Thompson (566) la conisation seule laisserait souvent un doute concernant une lésion in situ résiduelle, même si l'on tient compte de la différenciation cellulaire et de l'extension linéaire, circonférentielle et en profondeur. En effet cet auteur trouve 30 % de cancers in situ résiduels parmi 50 hystérectomies consécutives à des conisations.

En conclusion d'une étude semblable, en 1967, Adelman exprime un avis contraire en disant qu'après conisation on peut prédire la nécessité ou non d'une hystérectomie (2).

MacLaren (466) ainsi qu' nderson, constate l'intérêt du traitement conservateur par la seule conisation (137 cas) puisque la possibilité de grossesses ultérieures demeure. Il observe ainsi 39 grossesses parmi 25 femmes ayant une conisation, parmi lesquelles trois avortements, et une sténose cervicale rendant nécessaire une césarienne. MacLaren reconnaît que la conisation expose aussi la femme à des complications hémorragiques dans 8,5 % des cas et qu'elle nécessite une surveillance clinique et cytologique.

...

De même, Thomison (705), en 1967 , estime le traitement par conisation d'un cancer in situ du col utérin suffisant chez une femme jeune désirant des maternités et soumise à une surveillance régulière.

En 1967, Svindler (691) pratique une conisation électrique au niveau de la zone iodo-négative du col, emportant une marge de 3 à 5 mm d'épithélium normal.

En 1967, Fox (195) considère ensemble le groupe des cancers in situ et des dysplasies irrégulières et préconise dans ces cas la conisation.

De même, en 1968, Hall (253) dit qu'il faut faire une conisation avec surveillance ultérieure tous les trois puis six mois, pour une dysplasie irrégulière. Chez la femme plus âgée on pourra même envisager l'hystérectomie.

Reagan (654), en 1968 , dit aussi qu'il ne faut pas adopter une attitude conservatrice devant une dysplasie irrégulière dont l'éradication doit être assurée.

En 1968, Demin (153) adopte pour la plupart des cas de cancers in situ du col de l'utérus une attitude conservatrice : conisation et surveillance cytologique. Sinon, il pratique une hystérectomie totale.

De même Bauer (53), en 1968, est favorable au traitement par conisation du cancer in situ du col de l'utérus.

Wells aussi (764), en 1968, traite le cancer in situ par conisation-surveillance.

En 1968, Burghardt (100) constate une lésion résiduelle parmi 43 cancers in situ ayant eu une hystérectomie consécutive à une conisation. Cependant dans les cas où l'histologie montre que la résection a été faite "in sano" il serait possible de s'arrêter à la seule conisation.

Sur une série de 414 épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin, Krieger (398), selon un article de 1968, pratique dans 314 cas la conisation seule avec surveillance ultérieure. Il constate un taux de - 7,8 % complications ;
- 9,1 % cancers résiduels ou récidivants ;
- 1,8 % localisations multiples au niveau des voies génitales basses.

D'après Singleton (664), en 1968, la conisation seule laisserait 37 % de lésions résiduelles.

En 1968, Trinka (716) compare la possibilité de grossesses consécutives à un traitement par amputation du col ou conisation. Après le premier type de traitement 12,5 % de grossesses sont observées et après le deuxième type, 28,2 % de grossesses. A la suite des deux traitements on note, par ailleurs, que la moitié des grossesses sont menées à terme, la moitié environ donne lieu à des avortements thérapeutiques, et l'avortement spontané est rare.

La conisation aurait des conséquences obstétricales moins graves que l'amputation qui laisse un moignon rigide entravant le début du travail.

...

Selon Varangot (730), en 1968, l'amputation du col ou l'hystérectomie peuvent être nécessaires dans les suites d'une conisation confirmant un cancer in situ du col utérin, si la lésion s'étend à la limite supérieure de la jonction épithéliale ou si les frottis redeviennent anormaux.

En 1968, après étude de 191 "cancers préinvasifs limités à l'épithélium", Way (761), n'ayant pas pu établir des critères prévoyant la limitation de la lésion, juge que l'hystérectomie sans curage ganglionnaire, emportant le tiers supérieur du vagin, est nécessaire. Cependant on pourrait recourir à la conisation simple en cas de désir de grossesse ultérieure.

En 1968, Hulme (293) relève les tendances du traitement du cancer in situ du col de l'utérus dans le Connecticut, qui vont vers la chirurgie radicale :

1° Hystérectomie : 86,8 % des cas ;
2° Traitement plus radical dans 2,5 % des cas : hystérectomie élargie ou radiothérapie ;
3° Traitement conservateur dans 10,7 % des cas :
- dont 27 ablations du col pour cancer in situ sur col restant ;
- dont 77 conisations seules ;
- dont 34 amputations cervicales.

Si ces derniers traitements ont été appliqués en petit nombre, à des femmes jeunes, on constate néanmoins dans les années les plus récentes une tendance vers le choix du traitement conservateur.

Parmi 14 récidives constatées dans cette série, 9 sont survenues après conisation ou amputation du col.

Lorsque l'on choisit de pratiquer une hystérectomie après une conisation prouvant l'existence d'un cancer in situ du col utérin, il faut bien prévoir le délai entre les deux interventions :
- inférieur à 48 heures : le taux de morbidité de l'hystérectomie est de 5,5 % ;
- supérieur à 2 semaines : ce taux est de 8,3 % ;
- alors que du 3ème au 14ème jour après la conisation il est de 29,4 %.

En 1968, Van Den Bosch (728) souligne l'intérêt des contrôles cytologiques après traitement du cancer in situ du col utérin.

Smith (671), en 1968, dit que l'on peut pratiquer une conisation avant la 30ème semaine de la grossesse pour confirmer le diagnostic de cancer in situ du col utérin.

Mais ce geste serait souvent insuffisant sur le plan thérapeutique puisqu'il y aurait 50 % de cancers résiduels.

Cependant, l'attitude de MacLaren (467), en 1979, au cours de la grossesse, est la biopsie selon les quatre quadrants afin d'éviter les risques hémorragiques et abortifs de la conisation. Après l'accouchement par voie basse une décision thérapeutique ultérieure est prise.

...

Selon Marchant (603), en 1969, lorsqu'une biopsie au cours de la grossesse révèle l'existence d'un cancer in situ du col utérin l'on doit faire une conisation au couteau, de préférence après le 1er ou avant le 3ème trimestre. Si le diagnostic est confirmé et que la lésion est entourée d'une marge de tissu sain on peut attendre le terme et l'accouchement par voie basse avant de décider d'une éventuelle hystérectomie totale.

En dehors de toute grossesse, Marchant estime qu'il faut réserver la conisation thérapeutique à quelques cas où l'on vérifie bien l'ablation totale de la lésion. Mais l'hystérectomie totale par voie vaginale ou abdominale serait le traitement de choix (à faire après un intervalle de 6 à 10 semaines). L'hystérectomie consécutive à la conisation permettrait de constater 23 à 65 % de lésions résiduelles. Dans tous les cas une surveillance s'impose du fait du caractère multifocale possible du cancer in situ.

En 1969, Laburthe-Tola (402) insiste sur la nécessité d'un traitement fournissant une pièce opératoire intacte et d'une exérèse assez étendue vers le bas (au moins 2 cm de collerette vaginale) et vers le haut, car souvent le cancer in situ s'étend dans l'endocol. Ainsi : - deux méthodes sont contre-indiquées, car insuffisantes :

. l'électrocoagulation et la curie-thérapie ;

- l'hystérectomie est déconseillée, car elle est soit insuffisante, soit excessive ;

- deux techniques d'exérèse régionale peuvent être adoptées :

. la conisation, qui risque néanmoins d'être limitée en haut et latéralement ;
. l'amputation du col et de la collerette vaginale ; le plus souvent par voie abdominale, cette technique étant la plus sûre pour l'avenir en cas de cancer in situ certain.

Selon Smith-Foushee (670), en 1969, la conisation pourrait être adoptée comme traitement conservateur tant que l'invasion stromale est absente ou inférieure à 3 mm.

Pour Méan (468), en 1969, on peut décider d'une attitude plus ou moins conservatrice selon l'âge de la patiente, son désir de grossesses, et la discipline que l'on peut en attendre concernant les contrôles ultérieurs.

En 1970, Netter (522) insiste sur la nécessité d'un examen histologique précis avant le choix thérapeutique : on peut se contenter d'un fragment important de biopsie faite à la pince sous contrôle colposcopique, mais sinon il faut la pièce de conisation ou d'amputation du col. L'attitude thérapeutique en cas de confirmation du cancer in situ est soit l'hystérectomie simple ; soit la conisation ou l'amputation du col. Mais il faut surveiller la malade par des frottis de 6 mois en 6 mois.

...

A la table ronde INSERM-OMS de Genève (599 b),en 1970, on considère ensemble les dysplasies irrégulières et les cancers in situ pour lesquels le choix thérapeutique serait la conisation. Il faut tenir compte du désir de fertilité de la femme jeune mais aussi s'assurer que la lésion a été entièrement enlevée. Un examen histologique complet permet de décider d'une éventuelle hystérectomie.

Au cours d'un symposium en 1970 (800) De Brux évoque le problème thérapeutique du cancer in situ au cours de la grossesse, en fonction de la date de découverte : avant le troisième mois : avortement thérapeutique ; après on fera une césarienne à terme. La décision d'un traitement définitif pourra ensuite être prise.

Selon Cristopherson, l'on doit faire une conisation au cours de la grossesse et si celle-ci confirme la nature in situ de la lésion on attend la délivrance par voie basse avant de décider s'il faut compléter le traitement (lésion résiduelle) par une hystérectomie emportant une collerette vaginale.

Pour Greene, la biopsie à la pince est le plus souvent suffisante en cours de grossesse et la conisation ne trouve d'indication que pour éliminer une suspicion d'invasion.

Meisels pense que la suspicion du cancer in situ en cours de grossesse doit faire pratiquer le plus souvent une conisation suivie ou non d'une hystérectomie lors du post-partum.

L'attitude de Navratil est semblable.

En conclusion des nombreux travaux concernant les problèmes thérapeutiques liés à l'épithélioma intra-épithélial du col utérin il semble que l'on puisse dire qu'il est à présent possible d'adopter un traitement conservateur permettant les grossesses ultérieures chez une femme jeune, lequel, à condition d'une surveillance étroite et de la décision éventuelle ultérieure d'un traitement radical, permet de s'assurer de l'absence du développement d'un cancer invasif. C'est dire qu'une thérapeutique peu mutilante permettrait d'enrayer le développement d'une atteinte grave mettant en jeu le pronostic vital.

Dès lors, on peut se poser la question de la possibilité d'intervention à un stade antérieur où la thérapeutique est encore plus anodine. On rejoint ici le problème du traitement des lésions chroniques du col utérin et en particulier celui des dysplasies.

Une question reste toujours posée :

B - Existe-t-il un traitement préventif du cancer du col de l'utérus ?

Notre but n'est pas de répondre à cette question mais de relever certaines remarques qui s'y rapportent.

En 1959, Grünberger (246) traite 436 érosions cervicales par électrocoagulation après un bilan cytologique, colposcopique et colpomicroscopique. Il obtiendrait 93,2 % de guérisons et constaterait 6,6 % récidives. Cependant, les examens de contrôle concernent des périodes d'une à quatre années seulement.

...

Selon Lane (412), en 1960, l'électrocoagulation de lésions bénignes du col permettrait une cicatrisation différente de l'épidermisation spontanée, sans épithélium cylindrique ni transformations vasculaires (31 cas suivis par colposcopie et colpophotographie). Ainsi, ce traitement diminuerait le danger d'une transformation atypique de l'épithélium.

Mais on peut se demander quel est l'effet du traitement par électrocoagulation ou ablation à l'anse diathermique devant une "dystrophie irrégulière" telle que le préconise Moricard en 1961 (492).

Pour Sirbu (665), en 1965, la diathermocoagulation associée au traitement antibiotique local, qu'il a pratiquée devant 90 % "dysplasies aggravées simples", amènerait dans 87,5 % des cas à la guérison sans récidive.

De même Pshenichnikova (561) a cumulé, de 1950 à 1963, une expérience concernant le traitement de 16 000 "lésions préinvasives" du col utérin par diathermocoagulation. 97 % de ces femmes seraient saines dont 99,5 % parmi celles ayant subi des coagulations répétées. De plus, le taux de cancers apparus dans ce groupe en 7 à 9 ans est faible : 0,13 pour mille.

Peyton (556), en 1963, constate l'absence de développement de cancer du col chez 10 500 femmes traitées par cautérisation ou électroconisation.

Mais en 1965 Bouda (77) dit que la cautérisation aurait une action préventive du cancer moindre que celle évoquée par certains auteurs. Il invoque une série de 206 cancers du col dont 15 avaient un passé de cautérisation et s'étaient développés le plus souvent au niveau de l'endocol.

Selon Ayre (45), en 1965, électrocoagulation, biopsie et traitement antibiotique pourraient faire régresser des lésions dysplasiques, et ainsi diminueraient le nombre de cas progressant vers l'invasion.

Vikshraytis (733), en 1965 ,souligne la valeur du traitement des "lésions précancéreuses" par la chirurgie diathermique.

En 1966, Misiewicz (479) obtiendrait plus de 85 % d'épidermisations normales après traitement d'érosions de l'orifice externe du col par Trenimon local (contrôle sur 3 ans).

Pour Kramer (394), en 1967, la cautérisation permettrait la régression de la plupart des anomalies cytologiques persistantes après biopsie de lésions dysplasiques.

En 1968, pour Villasanta, seule la conisation devant une dysplasie permettrait de réduire le taux de progression vers le cancer à 2,2 %

...

Selon Kanka (329), en 1968, l'électrodiathermie serait valable comme prophylaxie du cancer si les indications en sont bien posées et si elle est bien faite (73 % d'excellants résultats parmi 229 femmes suivies par colposcopie et cytologie).

Mais, Monsiorski (482), en 1968, diagnostique 13 "états précancéreux" parmi 1 348 femmes traitées par électrocoagulation.

Sur 170 dysplasies, Richart (595), en 1968, considère que la conduite biopsie-curettage-électrocoagulation a été curative dans 97 % des cas (pour 4 malades la conisation était nécessaire).

Ces dysplasies étant considérées comme éradiquées peut-on considérer que ces femmes n'auront pas de cancer ?

La surveillance et donc le temps nous aideront à mieux juger.

VIII - CONCLUSION

Dans l'état actuel de nos connaissances il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive en ce qui concerne l'épithélioma intra-épithélial malpighien du col de l'utérus, ses causes et son évolution vers l'invasion. Celle-ci viendra des travaux de recherche fondamentale menés de front dans différents pays, ainsi que de résultats à venir des expériences de dépistage.

Cependant, nous pouvons retenir des hypothèses intéressantes résultant d'observations cliniques et des premières données du domaine de l'épidémiologie. D'autre part, une attitude pratique guidée par ces hypothèses est possible. Nous garderons présent à l'esprit l'exemple de la tuberculose. Cette maladie redoutable a cédé devant une thérapeutique devenue efficace avec la découverte du Bacille de Koch, sensible à certains antibiotiques, et du vaccin de Calmette et de Guérin. Mais, parallèlement, le dépistage de la tuberculose a été jugé une nécessité sociale et des examens radiologiques et d'ordre immunologique ont été rendus obligatoires. Auusi, est apparue la notion précise d'un stade précoce de la maladie tuberculeuse, la primo-infection, n'évoluant vers les stades ultérieurs que dans la mesure où les défenses immunitaires de l'organisme sont diminées.

Nous pensons que les travaux de recherche renforceront la notion de cancer in situ du col de l'utérus. Dans la même optique, nous pensons que le dépistage des formes précoces du cancer du col de l'utérus doit s'étendre et continuera à le faire après que des découvertes viendront modifier nos connaissances.

Les hypothèses que nous retiendrons, à partir des nombreux travaux parfois contradictoires que nous avons analysés, sont les suivantes :

1 - Le cancer du col de l'utérus a les caractères d'une maladie dont le développement serait lié à la transmission d'un agent, peut-être de type viral.

Cependant, l'effet de ce facteur "d'initiation" serait modifié par d'autres facteurs (de promotion) tels que l'atteinte des défenses immunitaires de l'organisme.

2 - Un modèle d'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, constituant la synthèse d'un certain nombre d'études épidémiologiques et cliniques partielles, peut être retenu :

Dysplasie ⟶ Cancer in Situ ⟶ Cancer Invasif

On peut y introduire l'âge d'incidence maximum du cancer invasif, soit 53 ans, et les durées moyennes :

- des dysplasies : 4 à 6 années ;
- du cancer in situ : 12 à 15 années.

3 - Ce modèle doit être probabiliste et non pas déterministe pour tenir compte de l'incertitude des durées d'évolution des différentes lésions précancéreuses telle qu'elle est constatée dans la pratique médicale. Il doit aussi tenir compte des moyens de thérapeutique disponibles.

...

4 - Un modèle de simulation d'organisation d'un programme de dépistage doit compléter le modèle d'histoire naturelle, et permet de parvenir à la conclusion : "quelles que soient les hypothèses (paramétriques à l'intérieur de chaque modèle) utilisées on trouve un bilan financier total actualisé toujours positif. Ceci signifie que les coûts directs du programme sont largement compensés par les coûts de traitement des cancers invasifs évités".

L'attitude pratique qui semble découler de ces hypothèses peut être résumée.

L'on doit pratiquer un premier examen de dépistage chez toutes les femmes de 25 à 65 ans, en tenant compte de l'âge de début des lésions pré-invasives et du faible taux de participation au delà de 65 ans.

Ce premier dépistage permettra de distinguer deux groupe de femmes :

1° Le groupe des dysplasies : à surveiller tous les 4 mois, jusqu'à évolution ou régression de la lésion auquel cas ces femmes feront partie du groupe "négatif" ;

2° Le groupe "négatif" dont la périodicité ultérieure des examens sera d'une à cinq années en sachant que dans cet intervalle les coûts de dépistage et de traitement de cancers invasifs apparus varient en sens contraire et que d'autre part la probabilité qu'une femme négative d'âge J devienne porteuse d'un cancer invasif en moins de cinq ans est très faible : inférieur à 1 pour 100 000.

Afin de diminuer le coût des opérations et d'éliminer dans la mesure du possible le problème du taux de participation il faut utiliser comme cadre du dépistage les structures médicales existantes :

- milieu hospitalier : frottis et examen pouvant être assurés en partie par des externes, à condition que l'on assure parallèlement leur formation ;
- cabinet du praticien ;
- examens obligatoires, dans le cadre de la sécurité sociale et du secteur privé ;
- consultations de P.M.I. ;
- centres de planning familial ;
- examens gynécologiques, au cours desquels on peut pratiquer colposcopie et biopsie.

Dans tous ces cas mentionnés le dépistage se fera au cours d'un examen clinique comportant pose du spéculum et frottis, permettant son seulement le diagnostic du cancer mais de nombreuses atteintes gynécologiques bénignes.

C'est dire l'intérêt du dépistage polyvalent et la nécessité de n'utiliser que dans des conditions particulières, après convocation et dans un certain contexte social et psychologique :

- les consultations spéciales de dépistage ;
- les centres anti-cancéreux ;
- les consultations avancées.

...

Le goulet d'étranglement du dépistage est double : thérapeutique et cytologique. Les centres anti-cancéreux auraient un rôle essentiel à jouer à ce niveau. En effet, au cours des premières années des campagnes de masse de dépistage du cancer du col qui ont eu lieu dans un certain nombre de pays, on a observé une élévation du nombre des cancers in situ et des cancers invasifs stade I. Or, nous avons vu que le traitement du cancer in situ comporte, selon les auteurs et le terrain considéré : la conisation seule, l'amputation du col ou l'hystérectomie.

Il s'agit d'une chirurgie à laquelle sont entraînées les équipes des centres anticancéreux.

D'autre part, un dépistage du cancer du col de l'utérus, en France, impliquerait un nombre annuel de frottis de 600 000 au cours de la première année et d'un million par la suite. Or, le laboratoire ayant lu le plus de lames en 1970 est celui de Port Royal qui en a examiné environ 70 000, alors qu'au delà de ce rythme l'automatisation devient une nécessité.

Les Centres anti-cancéreux disposent :

1° D'un laboratoire d'anatomo-pathologie et de cytologie qui pourrait s'étendre, prenant en charge une équipe de cytotechniciens formés en une ou deux années (une cytotechnicienne examinant en moyenne 30 lames par jour dont une sur huit doit être vue par un cytologiste) ;

2° D'un service de mécanographie qui permettrait de contrôler les lames, les fiches d'examen et le courrier ;

3° D'un potentiel d'exploitation d'un ordinateur (tel qu'il existe véritablement à l'Institut Gustave-Roussy) qui, ultérieurement pourrait permettre une analyse cytologique à grande échelle.

Il s'agit de prendre une option immédiate d'action médico-sociale rentable selon les données épidémiologiques et économiques actuelles telles qu'elles sont analysées par les modèles statistiques de Fagnani.

Un effort important de dépistage des formes précoces du cancer du col utérin, en France, nous permettra de mieux cerner les lois d'histoire naturelle de cette lésion.

Le Président de Thèse :

Le Doyen
de la Faculté
de Médecine
Paris-Sud :

Le Recteur de l'Académie :

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

Ia - (II7) - ABOU-DAOUD K.T.
Epidemiology of carcinoma of the cervix uteri in Lebanese Christians and Moslems.
Cancer (Philad.), I967, 20/I0, I706-I7I4.

Ib - ADEHOLD K.
"Zur frage der klinischen werwendbarkeit der fluoro-chromierung maligner tumor zellen zum zwecke der fruh und differentialdiagnostik".
Bruns Beitr.Klin.Chir., I953, I86, 385.

2 - ADELMAN H.C., HAJDU S.I.
Role of conization in the treatment of cervical carcinoma in situ.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98/2, I73-I79.

3 - AGOSTON J., RECHNITZ K.
Early diagnosis of cervical cancer with the aid of the electron microscope.
Magy. Onkol., I96I, 5/4, 222-227.

4 - AHLUWALIA H.S., DOLL R.
Mortality from cancer of the cervix uteri in British Columbia and other parts of Canada.
Brit. J. Prev. Soc. Med., I968, 22/3, I6I-I64.

5 (I02) - AITKEN-SWAN J., BAIRD D.
Cancer of the uterine cervix in Aberdeenshire. Aetiological aspects.
Brit. J. Cancer, I966, 20/4, 642-659.

6 - ALAN B.P., REAGAN J.W., LINDER C.T.
The cellular manifestations of primary and recurrent herpes genitalis.
Acta cytol. (Balt.), I970, I4, I24-9.

7 - ALAUDDIN S., ZAMAN H.
The fate of 20 methylcholanthrene induced dysplasia of the mouse uterine cervix.
Acta cytol. (Balt.), I967, II/3, 2II-2I6.

8 - ALESCHENKO A.V., FRANKFURT O.S., LIPCHINA C.P., OSTROVSKAYA C.V.
Autoradiographic investigation of precancerous changes of the uterine cervix (Russe).
Vop. Onkol., I969, I5/I, 27-3I.

9 - ALLEN A.C.
Grading of carcinoma in situ of the cervix.
Cancer (Philad.), I964, I7/8, 979-982.

I0 - ALOUSI M.A., BALLARD L.A., REILLY J.V., ALOUSI S.S.
Microinvasive carcinoma and inflammatory lesions of the cervix uteri : histologic and cytologic differentiation.
Acta cytol. (Balt), I967, II/2, I32-I36.

II (D - I48) - AMERICAN CANCER SOCIETY.
Conference on early cervical Neoplasia (sept.68).
Amer. Cancer Soc.- Cherry Hill N.J.
Obst. Gyn. Survey, I969, VOL.24, n°7.
- GRAY L.A.
"The frequency of taking cervical smears".909-9I3.
- YOUNES M.S.
"Electron microscope observations on carcinoma in situ of the cervix". 768-784.
- VAILLANT H.W.
"Family planning programs and detection of cervical neoplasia". I023-I029.
- JOHNSON L.D.
"The histopathological approach to early cervical neoplasia". 735-767.
- WYNDER E.L.
"Epidemiology of carcinoma in situ of the cervix". 697-7II.
- STERN E.
"Epidemiology of dysphasia". 7II-723.
- KIRLAND J.A.
"The study of chromosomes in cervical Neoplasia". 784-794.
- ATKIN N.B.
"The use of microphotometry". 794.
- FROST J.M.
"Diagnostic accuracy of cervical smears". 893-908.

I2 (D.I09) - AMER. J. PUBL. HLTH.
Epidemiology of cancer of the cervix.
Amer. J. Publ. Hlth., I967, 57/5, 79I-848.

I3 - ANDERSON A.F.
The management of the cytological test.
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp., I959, 66, 239-246.

I4 - ANDERSON A.F.
Treatment and follow-up of non-invasive cancer of the uterine cervix. Report on 205 cases (I948-I957).
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., I965, 72/2, I72-I77.

I5 - ANDERSON G.H., KARAVER K.
The irrigation smear in office and clinic patients. A preli inary study.
Acta Cytol. (Balt). I966, I0/6, 4I8-420.

I6 - ANDERSON G.H., KRAKAVER K.
The irrigation smear, a new cytodiagnostic technique for the detection of cancer of the uterine cervix.
Canad. Med. Ass. J., I967, 96/5, 268-272.

I7 - ANDERSON S.G., LINTON E.B.
The diagnostic accuracy of cervical biopsy and cervical conization.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 99/I, II3-II6.

I8 - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
A critical evaluation of the vaginal irrigation kit as a screening method for the detection of cancer of the cervix.
Acta Cytol. (Balt.), I966, I0/3, I49-I53.

I9 - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
Cancer of the cervix. Time interval in repeating a cytology smear.
C.A. (N.Y.), I967, I7/4, I50-I56.

20 - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
Premalignant and malignant conditions of the cervix uteri.
Tissue validity study of the vaginal irrigation smear method.
Cancer, I967, VOL.20, n°I0, I587-I593.

2I - ANGEVINE J.M.
Exfoliative cytology and carcinoma of the uterine cervix. A review of the cytology service at Fitzsimons General Hospital from I955 through I964.
Milit. Med., I968, I33/3, 23I-237.

22 - ANTOINE T. BRANDL K., GUIBEYER V., WOFLER E.,KREMER H.
Colpomicroscopy of carcinoma in situ.
Acta Cytol., I96I, 5/6, 4I2-4I5.

23 - ANTOINE T.
"May one treat the"early invasive carcinoma (micro-carcinoma)" less radically than the more extensive invasive carcinoma".
Symposium carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I73.

24 - ANTOINE T.
The value of colpomicroscopy in the early detection of cervical cancer.
(8ème congrès International contre le cancer ; Moscou 1962.)
Acta UICC, 1963, 19, n°6-7, 1417-1418.

25a - ANTOINE T.
(Early cervix carcinoma).
Das fruhstadium des wollumkarzinams.
Geburtsh. U. Francnheilk, 1966, 26/2, 89-97.

25b - ANTOINE T., GRUNBERGER V.
Atlas der wolpomikoscopie.
Stuttgart - Thieme, 1956.

26 - ARAI M.
Electron-microscopic observations on the normal cervix and a cervical carcinoma.
Tokyo Jikeikai, Med. J., 1965, 80/2, 286-292.

27 - ARESIN N., KRAVSS A.
Kollumkarzinom und schwangerschafts frequenz.
Zbl. Gynak., 1967, 89/29, 1050-1054.

28 - ASHE J.R., AREY J.V., WILLIAMS J.O.
The abnormal cytological smear a four year study.
Amer. J. Obst. Gyn., 1963, VOL.87, n°3, 320-325.

29 - ASHLEY D.J.B.
Evidence for the existence of 2 forms of cervical carcinoma.
J. Obst. Gynaec. Brit . Cwlth., 1966, 73/3, 382-389.

30 - ASHLEY D.J.B.
The biological status of carcinoma in situ of the uterine cervix.
J. Obst. Gynaec., Brit. Cwlth., 1966, 73/3, 372-381.

31 - ATKIN N.B.
Nuclear size in premalignant conditions on the cervix uteri.
Nature (Lond.), 1964, 202/4928., 201.

32 - ATKIN N.B.
A high incidence of cells with a condensed (telophase) chromatin pattern in human tumors and carcinoma in situ.
Acta Cytol. (Balt.), 1967, 11/2, 81-85.

33 - ATKIN N.B., BAKER M.C., WILSON S.
Stem-like karyotypes of 4 carcinomas of the cervix uteri.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 99/4, 506-5I4.

34 - ATKIN N.B., BRANDAO J.S.
Evidence for the presence of a large marker chromosome in histological sections of a carcinoma in situ of the cervix uteri.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., I968, 75/2, 2II-2I4.

35 - AUERSPERG N., COREY M.J., WORTH A.
Chromosomes in preinvasive lesions of the human uterine cervix.
Cancer Res., I967, 27/8, I394-I40I.

36 - AYRE H.A., GOLDBERG D.M.
Enzymes of the human cervix uteri. Comparaison of deshydrogenases of lactate, isocitrate, and phosphogluconate in malignant and non-malignant tissue samples.
Brit. J. Cancer, I966, 20/4, 743-750.

37 - AYRE J.E.
Selective cytology smear for diagnosis of cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I947, VOL.53, 609-6I7.

38a - AYRE J.E.
The vaginal smear 'Precancer" cell studies using a modified technique.
Amer. J. Obst. Gyn., I949, VOL. 58, I205-I2I9.

38b - AYRE J.E.
Cancer cytology of the uterus.
New York - Grune and Stratton, I95I.

39a - AYRE J.E.
"The vaginal smear "precancer" cell studies using a modified technique".
Amer. J. Obst. Gyn., I952, 58, I205-I2I9.

39b - AYRE J.E.
Cervical cytology as a practical screening procedure for carcinoma.
New England J. Med., I952, 247, 36I-363.

39c - AYRE J.E.
Cancer cytology of the uterus ; introducing a concept of cervical cell pathology.
New York - Grune and Stratton, I954.

40 - AYRE J.E., SCOTT J.W.
Carcinoma in situ in pregnancy.
J. Amer. Med. Ass., I96I, I76/2, I02-I05.

4I - AYRE J.E., HILLEMANNS H.G., LE GUERRIER J., ARSENAULTJ
Influence of Norethynodrel and mestranol upon cervical dysplasia and carcinoma in situ.
Obst. Gyn., I966, 28/I, 90-98.

42 - AYRE J.E., LE GUERRIER J., RESSER F.
The oral progestius and cancer prevention. A cytologic evaluation.
Cancer cytol., I967, 7/2, 45-52.

43 - AYRE J.E., BURROWES J.T.
Preliminary report on detection an elimination programm on cervical cancer in the Cayman Islands.
W. Indian Med. J., I968, I7/I, 2I-25.

44 - AYRE J.E.
A new device for detecting carcinoma of the uterus.
Acta cytol. (Balt.), I970, I4, III-5.

45 - AYRE J.R.
Cytodiagnosis of dysplasia and carcinoma in situ.
Cancer cytol., I965, 6/I, 29-39.

46 - BABES A.A.
Diagnostic du cancer du col uterin par frottis.
Presse Med., I928, 36.

47 (D - I28) BACIC M, BAGOVIC D., VODOPI J.A.
Systematic controlled examination of women for the prevention of cervical cancer (Zagreb).
Lijecn Vjesn, I967, 89/3, 2I5-22I.

48 - BAHRMANN E.
On the valuation of the so-called carcinoma in situ of the cervix and its precursory states.
8ème Congrès International contre le cancer, Moscou I962.
Unio Internat. contra cancrum, I963, VOL.I9,n°5, I384-I385.

49 - BAILEY P.V.
Simplified method of staining cytology smears by the papanicolaon method.
Amer. J. Clin. Path., I966, 46/5, 596.

50 - BANERJEE S., BANERJEE A.W., ROY S.C.
Glycolytic compounds in human malignant cervix uteri.
Indian J. Biochem, I966, 3/2, II9-I2I.

51 - BANGLE R., BERGER M., LEVIN M.
"Variations in morphogenesis of squamous carcinoma of the cervix".
Cancer, 1963, 16, 1151-1159.

52 - BARBAROC
The place of aspiration lavage in the early diagnosis of uterine malignancy.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn., 1970, 10, 49-50.

53 - BAUER H.
Langzeit beobactitungen bei atypischem epithel. 10 Jahre wolpofotografische dokumentation in der taglichen praxis. Kolumkarzinom.
Med. Welt., 1968, 38, 2048-2050.

54 - BEATO M., CASTANO-ALEJANDRAL A., BARCELLOS J.M.
Die fruhstadien des plattene pithelcarcinoms des collum uteri. Histotopographische untersuchungen.
Arch. Gynak., 1968, 205/4, 410-427.

55 - BEECHAM C.T., ANDROS G.J.
"Cervical conization in pregnancy".
Obst. Gyn., 1960, 16/5, 521-526.

56 - BEILBY J.O.W., CAMERON C.H., CATTERALL R.D., DAVIDSON D.
Herpesvirus hominis infection of the cervix associated with gonorrhea.
Lancet, 1968, VOL.I, 1065-1066.

57 - BELL J.L., EGERTON M.E.
6 - Phosphogluconate deshydrogenase estimation in vaginal fluid in the diagnosis of cervical cancer.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., 1965, 72/4, 603-609.

58 - BELLER F.K., KATAMEE M.
Evaluation of punch biopsy of the cervix under direct colposcopic observation-target punch biopsy-.
Obst. Gyn.,(N.Y.), 1966, 28/5, 622-625.

59 - BENARD H, BOURDIN J.S., SARACINO R., SEEMAN A.
Etude comparative des 17 cétostéroïdes totaux et des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques libres chez des femmes atteints du cancer du col de l'utérus, du corps utérin ou de l'ovaire.
C.R.Acad. Sci. (Paris), 1966, 263/25, 2022-2025.

60 - BERGER J.
Die entwicklung der neuzeitlichen karzinomdiagnostik in der gynakologie seit der jahrundertwende.
Gynaecologia (Basel), 1968, 166/2, 85-113.

61 - BERGGREN O.
The frequency of trichonomas vaginalis in cases of preinvasive and invasive cervical cancer.
Lawartidningen, 1967, 64/34, 3335-3340.

62 - BEYER Jr F.D.
Topographic study of in situ and microinvasive carcinoma of uterine cervix.
Obst. Gyn., 1964, 24/1, 116-121.

63 - BEYER Jr F.D., MURPHY A.
Patterns of spread of invasive cancer of the uterine cervix.
Cancer (Philad.), 1965, 18/1, 34-40.

64 - BHAGWAT R.R., MOHON RANGAM C., BHAGWAT K.
Histochemical and tissue respiration studies in cervical carcinoma.
J.Indian Med. Ass., 1967, 49/7, 313-315.

65 - BICKENBACH W., SOOST H.J.
Advantages and disadvantages of conservative management of carcinoma "in situ".
Acta cytol., 1962, 6/2, 163.

66 - BIEKECKI A.
Studies on the dynamics of pathological changes in the stratified squamous epithelium of the mucous membrane of the vaginal portion of the cervix utori.
Acta Med. Pol., 1963, 4/1, 65-91.

67 - BIO-MEDICAL ENGINEERING.
Automatically screening cervical smears.
Bio-Medical Engineering, 1968, 3/6, 287-288.

68 - BIRTCH P.K., RANDALL C.L.
"Pregnancy relationships to carcinoma in situ".
N.Y. St. J. Med., 1959, 59/20, 3783-3788.

69 (D-142) - BIVENS L.D., FLEETWOOD H.O.
A 10 year survey of cervical carcinoma in Indian of the Southwest.
Obst. Gyn. N.Y., 1968, 32/1, 11-16.

70 (D - 177) - BLEIZER V.D.
Detection of uterine cancer under polyclinic conditions (Russe).
Vop. Onkol., 1969, 15, 72-75.

71 - BODDINGTON M.M., SPRIGGS A.I., WOLFENDALE M.R.
Cytogenetic abnormalities in carcinoma in situ and dysplasias of the uterine cervix.
Brit. Med. J., 1965, 5428, 154-158.

72 - BODDINGTON M.M., DIAMOND K.A.
Apparatus for automatic prepartion and scanning in cervical cytology.
Brit. Med. J, 1967, 3/5558, 160-161.

73 - BOLTEN K.A.
Practical colposcopy in early cervical and vaginal cancer.
Clin., Obst.Gyn., 1967, 10/4, 808-837.

74 - BOQUOI E.
Vergleichende zytologisch-histologische untersuchungen an vorund fruhstadien des Kollumkarzinoms bei gleichzeitigem trichomonaden befall der sheide.
Z. Geburtsh Gynak., 1968, 169/1, 59-74.

75 - BONDAREVSKAYA E.P.
Colposcopy in the diagnosis of cancer and precancer of the cervix uteri.
Votonege Vopr. Onkol., 1959, 5/10, 466-471.

76 - BOTTOMLY J.R., BOYD R.A.
The clinician's dilemma : conization for evaluation of carcinoma in situ of the cervix in pregnancy.
Sth. Med. J. Bgham, Ala, 1961, 54/6, 584-593.

77 - BOUDA J., DOHNAL V.
Zur frage der krebsprophylaxe durch elektrokoagulation bei ektopie und un wandlungzone.
Geburtsh U. Franenkeilk., 1965, 25/12, 1186-1194.

78 - BOURG R.
Réflexions sur la cytologie en contraste de phase dans la pratique du dépistage du cancer génital
Comptes Rendus - Ier Congrès International Dépistage Cancer, Spa, 1968, 166-169

79 - BOURG R. GOMPEL, PUNDEL.
Diagnostic cytologique du cancer génital chez la femme.
Masson (Paris), 1954.

80 - BOUTSELIS J.G., ULLERY J.C.
Intra epithelial carcinoma of the cervix in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., 1964, 90/5, 593-609.

81 - BOYD J.R., ROYLE D., FIDLER H.K., BOYES D.A.
Conservative management of in situ carcinoma of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I963, 85/3, 322-377.

82 - BOYD J.T., DOLL R.
A study of the actiology of carcinoma of the cervix uteri.
Brit. J. Cancer, I964, I8/3, 4I9-434.

83 - BOYD J.T., GIBBS D.F., LABRUM A.J., PHILIPS F.R.
Cervical screening for carcinoma a comparaison of cytological and enzyme -6 - phosphogluconate deshydro genose) methods and clinical findings.
Brit. Med. Bull., I967, 2/5555, 785-792.

84 - BOYES D.A., FIDLER H.K., LOCK D.R.
Significance of in situ carcinoma of the uterine cervix
Brit. Med. J. I962, 27, 203-205.

85 - BOYES D.A., FIDLER H.K.
"Advantages and disadvantages of conservative management of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta cytol., I962, I63-I64.

86 - BOYES D.A., FIDLER H.K.
"May one treat microcarcinoma less radically than the more extensive invasive carcinoma".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta cyto ., I962, I74.

87 - BRANDL K., KOFLER E.I.
Early diagnosis in 230 cases of cervical carcinoma (die krebsfrüherkenungsmethoden bei 230 fällen mit kollumkarzinom".
Wien Geburtsh. U. Frauenheik, I959,I9/5, 4I5-420.

88 - BRANDT, NIELSEN E., WOLTHERS H.
Cancer detection by cervical scrapings and irrigation smears. A comparative study comprising I.225 patients.
Obst. Gyn. Scand., I967, 46, suppl. 9, 85-92.

89 - BRET J., COUPEZ F.
"A propos du carcinoma in situ au cours de la grossesse. Régression des dysplasies cervicals suspectes."
Gyn. Obst., I960, 59/5, 538-565.

90 - BRET J.A., COUPEZ F.J.
Colposcopy. Symposium on carcinoma in situ.
Acta cytol., I96I, VOL.5, n°6, 406-407.

91 - BRET J.A., COUPEZ F., KOSS L.G., ANDERSON A.F., LIMBURG H., MEISELS A., NUOVO V.M.
"Probable percentage of regression of carcinoma "in situ".
Acta cytol., 1962, 6/2, 195-196.

92 - BRET J., DURIEUX R., GUERCI P.
Dysplasie du col utérin et infection vaginale.
Rev. Franç. Gynec., 1965, n°3, 195-214.

93a - BRET J., COUPEZ F.
"Colposcopie". Encyclopédie Médico Chirurgicale.
Tome Gynécologie, 1969, 60 B10, II, 1-7.

93b - BRET J; COUPEZ F.
Colposcopie.
Masson (Paris), 1960.

94 - BRET J. COUPEZ F.
Rôle de la colposcopie dans le dépistage précoce du cancer du col.
Vie Med., 1970, I, 2579-2585.

95 (D-120) -
Screening for cervical cancer.
Brit. Med. Bull., 1967, 2/5555,782-783.

96 - BRODERS A.C.
Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium.
J.A.M.A., 1932, VOL.99, 1670-1674.

97a - BROOKS P.C., MUIR G.G.
6 - Phosphogluconate dshydrogenase (6 PGD) Activity in the cervical mucus and vaginal fluid in benign and malignant gynaecological lesions.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., 1967, 74/1, 111-114.

97b - BRYANS
The cytology programme in British Columbia. Part III Management of preclinical carcinoma of the cervix.
Canad. Med. Ass. Jul., 1964, 90, 62-70.

98 - BURGHARDTE
Biopsy for the diagnosis of suspected neoplasia of the portio (allemand).
Wien. Med. Wschr., 1962, 112/40, 738-742.

99 - BURGHARDT E.
Besondere epithelbilder als ausgauspunkt begiunend invasiven krebswachstums.
Geburtsh. Frauenheilk, 1967, 27/12, 1170-1180.

I00 - BURGHARDT E., DARGENT D.
Les lésions résiduelles après la conisation diagnostique du col utérin.
Rev. Franç. Gyn., I968, 63, 7/8, 395-398.

I0I (D - I39) - BURNS E.L., HAMMOND E.C., PERCY C.
Detection of uterine cancer. Results of a community program of I7 years.
Cancer (Philad.), I968, 22/6, II08-III9.

I02 - BYRNE G.D.
Cone biopsy. A survey of I00 cases.
Aust. N.Z.J., Obst. Gyn., I966, 6/3, 266-270.

I03 - CAMPOS J.
"Incidence of carcinoma in situ with special reference to age, pregnancy, parity, race and hormonal condition.
Symposium on cancer in situ.
Acta cytol., I962, I79.

I04 - CAMPOS J.
Carcinoma in situ of the uterine cervix as the primaru cytological diagnosis.
Symposium on cancer in situ.
Acta cytol., I962, I55.

I05 (D-I03) - CAMPION J., FLAMANT R.
Le dépistage sytématique du cancer du col de l'utérus. (Aspects epidémiologiques).
Bull. de l'INSERM, I966, 2I/5, 977-994.

I06 - CARROW L.A., HILKER R.R.J., ELESH R.H., EGGUM P.K.
Evaluation of the vaginal irrigation smear technique.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 97/6, 82I-827.

I07 - CARTIER R.
Etude pathologique des dysplasies et de l'épithélioma intraepithélial.
Rev. prat., I967, I7, n° I6, 227I-2289.

I08 - CASCHERA F., BUCCIARELLI E., PAOLETTI.
Induzione dei tumori dell' utero in topi vergini C 57 BL CB SE con dosi minime di I256 dibenzantracene.
LAV. IST. ANAT. UNIV. PERUGIA, I966, 26/3, I65-I70.

I09a - CEDERQUIST L., ELIASSON G., LINDELL L., STORNBY K.
Nuclear inclusion bodies in vaginal smears.
Acta cytol. (Balt.), I968, I2/6, 4I3-4I4.

I09b - CASPERSSON T, SANDESSON.
"Studies on protein metabolism in the cells of epithelial tumors."
Acta cytol., I942, suppl.46.

110 - CHEVALLIER G.
Cancer Intra-épithélial du col et grossesse.
Encyc. Med. Chir. Obstet.,1965,50-51/1,599/J10

II0a - CERBONNET G.
Diagnostic et traitement de l'épithélioma intra-épithélial en dehors de la grossesse.
Rev. Prat., I967, I7, 229I-2299.

II0b - CERBONNET G.
Rôle du praticien dans le dépistage du cancer du col.
Rev. Prat., I967, I7, n°I6, 2360-2363.

III - CERBONNET G.
Diagnostic précoce et dépistage des cancers du col utérin.
M.P., I968, 346, 2ème numéro, 37-40.

II2 - CHERASKIN E., RINGSDORF Jr W.M., HUTCHINS K., SETYAAMADJA A.T.S.H., WIDEMAN G.L.
Carbohydrate metabolism and cervical (uterine) carcinoma.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 97/6, 8I7-820.

II3 - CIBA
Cancer of the cervix diagnostic of early forms.
Ciba foundation.
Churchill Ltd. Londres, I959.

II4 - CHATFIELD W.R.
Diagnosis of intrauterine disease by sponge biopsy technique.
Lancet, I970, I, 2I-23.

II5 - CHEYNER J.M.
Peut-on prévenir le cancer du col?
Vie Méd., I970, I, I7, 2545-2550.

II6a - COHEN - SOLAL E.
Le cytodiagnostic des cancers (sa valeur pratique).
Thès Médecine. Alger n°25, I939.

II6b - CHIRKOVA A.V.
Value of fluorescence and phase contrast microscopy for cytologic diagnosis of carcinoma of cervix uteri.
Akush Ginec.(Mosk.), I966, I0, I2-I5.

II7a - COPENHAVER E.H.
A current appraisal of carcinoma in situ of the cervix : an analysis of I4I cases.
Lahey Clin. Bull., I964, I3/7, 229-235.

II7b - COPENHAVER E.H., BAHNER D.R.
"Positive cytology registry".
Amer. J. Obst. Gin., I963, 86, 937-94I.

II8 - COPPLESON M.
Colposcopy in controversal problems associated with cervical carcinoma.
Aust. N.Z.J.Obst. Gyn., I966, 6/I, 5-I0.

II9 - COPPLESON M., REID B.
Preclinical carcinoma of the cervix uteri. Its nature, origin and management.
Pergamon Press (Oxford), I967, 32I pages.

I20 - COPPLESON M., REID B.
The etiology of squamous carcinoma of the cervix.
Obst. Gyn. (N.Y.), I968, 32/3, 432-436.

I2I - COUPEZ F.
Les dysplasies du col utérin.
Rev. Franç. Gyn., I965, n°9-I0, 579-586.

I22 - COX B.S.
Carcinoma in situ of the cervix uteri. The clinical results of the survey carried out by the royal college of obstetricians and tynaecologists.
J. Obst. Gynaec. Brit. CWlth., I967, 74/5, 723-727.

I23 - CRAPANZO J.J., HOLOMQUIST N.D., MICKAL A.
Evaluation of superficial and intermediate cell dyskaryosis by colposcopy.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, 94/3, 405-4I0.

I24 - CRISP W.E., SHALAUTA H., BENNETT W.A.
Shallow conization of the cervix.
Obst. Gyn. (N.Y.), I968, 3I/6, 755-758.

I25 - CRISTOPHERSON W.M.
A critical study of cervical biopsies including cervical sectioning.
Cancer, I96I, I4, 2I3-I6.

I26 - CRISTOPHERSON W.M., PARKER J.E., DRYE J.C.
Control of cervical cancer.
JAMA, I962, I82, I79-I82.

I27 - CRISTOPHERSON W.M., PARKER J.E.
Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. A clinical pathological study.
Cancer (Philad.), I964, I7/9, KI23-II3I.

I28 (D-8Ib) - CRISTOPHERSON W.M.
The control of cervix cancer.
Acta cytol. (Balt.), I966, I0,I, 8-I0.

I29 (D-8I) - CRISTOPHERSON W.M., MENDEZ W.M.
A local geographic study of cervical cancer.
Int. Path. (Wash.), I966, 7/4, I03-I05.

I30 - CRISTOPHERSON W.M., GRAY L.A., PARKER J.E.
Role of punch biopsy in subclinical lesions of the uterine cervix.
Obst. Gyn. N.Y., I967, 30/6, 806-8II.

I3I - CRISTOPHERSON W.M., PARKER J.E.
Economic considerations of the control of cervix cancer in high risk patients.
CA (N.Y.), I969, I9/2, I07-III.

I32 (D-I05) - CROSS H.E., KENNEL E.E., LILIENFELD A.M.
Cancer of the cervix in an Amish population.
Cancer, I968, 2I/I, I02-I08.

I33 - CULLEN T.S.
"Cancer of the uterus" - (New York).
D. Appleton and Co. I900.

I34 - CULLEN T.S.
"Early squamous cell carcinoma of the cervix".
Surg. Gyn. Obst., I92I, 33, I37-I44.

I35 - CURIEL P., MASSI G.B., NOCI L.
Considerazioni su alcuni aspetti biologici e clinica del cervico carcinoma nelle diverse eta.
Riv. Obst. Ginec., I968, 23/7, 493-507.

I36 - CYTOLOGIE
3ème Congrès International de cytologie. Mai I968.

I37 - CYTOLOGIE
IIème Congrès de cytologie de Vienne.
Symposium sur le carcinoma in situ. I96I.

I38 - DABSKA M., POLACHOWSKI K.
Ten years observation on preinvasive carcinoma of the cervix uteri.
8ème Congrès International contre le cancer. Moscou I962.
Unio Internationalis contra cancrum, I963, VOL.I9, n°5, I386-I387.

I39 - DAVIS H.J., JONES H.W.
Population screening for cancer of the cervix with irrigation smears.
Amr. J. Obst. Gyn., I966, VOL.96, n°5, I, 605-6I8.

I40 - DAVIS H.J.
Cell volume profile of irrigation smears for automated uterine cancer screening.
Obst. Gyn., 1968, 32, 145-52.

I41 - DAWSON I.MP., FILIPE M.J.
The value of enzyme histochemical studies in the histological and cytological diagnosis of uterine cervical lesion.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cmwth, 1967, 74/3, 432-441.

I42 - DAWSON I.M.P., HEANLEY C.P., HIEBER-PERCY A.C., TYLKO J.K.
Cesar : cervical smear analyser and reader. A new approach to evaluating cells in cytological preparations.
J. Clin. Path., 1967, 20/5, 724-730.

I43 - DAY E.
Evaluation of exfoliative cytology as screening method for pelvic cancer.
Clin. Obst. Gyn., 1961, 4, 1183-1198.

I44 - DE BRUX J.A., DUPRE-FROMENT J., DE CAMPOS J.R., HOPMAN B.C.
Can carcinoma "in situ" be differentiated from invasive carcinoma by means of exfoliative cytology ?
Jnl. of reproductive Medecine, 1968, I, 2.

I45 - DE BRUX J. DUPRE-FROMENT J.
"Le carcinome intra-epithélial du col uterin doit-il être démembré ?".
Etude histologique et cytologique.
Gyn. Obst., 1960, 59/4. 457-477.

I46 - DE BRUX J., DUPRE-FROMENT J.
Essai d'histogenèse et de pronostic des dysplasies et du prétendu carcinome intra-épithélial du col utérin.
Presse Med., 1960, 47, 1753-1757.

I47 - DE BRUX J.A., DUPRE-FROMENT J., PARIS.
"- Histomorphology of reserve cell hyperplasia, basal cell hyperplasia and dysplasia" : 133-142.
- Exfoliative cytology of reserve cell hyperplasia, basal cell hyperplasia and dysplasia : 142-152.
Symposium on probable premalignant cervical lesions.
Acta cytol., 1961, 5/1.

I48 - DE BRUX J.A., DUPRE-FROMENT J., GRAHAM R.M., VON HAAM SIEGLER E.E.
Cytomorphology of carcinoma in situ.
Acta cytol., 1961, 5/6, 422-436.

I49 - DE BRUX J., DUPRE-FROMENT J.
Métaplasie active indifférenciée immature.
Ann. Anat. Path., I96I, 6, 347-37I.

I50a - DE BRUX J.
Histo-pathologie gynécologique.
Masson, I97I.

I50b - DE BRUX J.
Lésions cervicales induites par les oestro-progestatifs de synthèse. Cptes. rendus de la Sté Franç. de Gyn. I97I.

I5I - DELARUE J. , LAUMONIER R., LAFFARGUE P, CABANNE E.
Anatomo Pathologie - Pathologie spéciale.
Chapitre "Appareil génital et féminin".
Flammarion, I969.

I52 - DELLEPIANE G., RUSSO A.
La méthode caryologique (ou de l'écrasement) dans le diagnostic du carcinome intra- épithélial du col utérin.
Arch. Anat. Path., I967, VOL.II5, nº hors série, 63-68.

I53 - DEMIN V.F.
Some aspects of carcinoma in situ of the uterine cervix.
Obst. Gyn. (N.Y.), I968, 3I/2, 288-292.

I54 - DENOIS P.F.
Document concernant la fréquence d'un cancer invasif du col et de l'aspect dit "épithélioma in situ".
Rev. Franç. Gyn., I96I, 9-I0, 588-59I.

I55 - DENOIX P.
Mechanism of invasion in cancer.
Springer Verlag Berlin, I967.

I56 - DEVEREUX W.P., EDWARDS C.L.
Carcinoma in situ of the cervix. Applicability of diagnostic and treatment method in 632 cases.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98/4, 497-508.

I57 - DEXENS S.
La cytologie et la colposcopie dans le diagnostic précoce du cancer de l'utérus.
Ier Symposium International sur le dépistage du cancer.
Spa, I968, Masson, I33-I39.

I58 - DI BELLA S., MOSSETTI C., PANAZZOLO A., SCARPA F.
The respiration and glycolysis in epidermal carcinoma of the uterine cervix (Italien).
Tumori, I966, 52/4, 277-282.

I59 - DIETEL H.
Was wird aus dem nichbehandelten atypischen posti oepithel ?
Arch. Gynak., I953, I83-557-558.

I60 - DILTS Jr P.V., ELESHR H., GREENE R.R.
Re-evaluation of fortiquadrant punch biopsies of the cervix.
Amer. H. Obst. Gyn., I964, 90/7, I, 96I-97I.

I6I - DI VIRGILIO G., LAVENDA N., SIEGEL D.
Viruses, the vaginitis cervicitis complex and cervical cancer in man.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, VOL.93, n°4, 49I-50I.

I62 (D- 42) - DOBEK S.
Colpophotography of preinvasive cancer of the cervix uteri.
8ème Congrès International contre le cancer. Moscou I962.
Unio Internat. contra cancrum, I963, I9/5, I399-I40I.

I63 - DONAT E.
Dysplasia and carcinoma in situ of the cervix. A cytological and histological correlation.
Canad. J. Med. Technol., I966, I25-I3I.

I64 - DUMONT M., BALATRE A. DITER P.
Colpocytologie systématique pratiquée au cours de l'exament post-natal. Dépistage du cancer du col utérin chez I.522 consultantes.
Lyon Med., I968, n°2I, I759-I78I.

I65 - DUNHAM L.J.
Epidemiology of tumors of the uterine cervix.
Europ. J. Cancer, I968, VOL.3, n°6, 49I-495.

I66 (D-II0) - DUNN J.E., MARTIN P.L.
Morphogenesis of cervical cancer. Findings from San Diego County cytology registry.
Cancer, I967, 20, I899-I906.

I67 - DUPAY A.
Les frottis de dépistage : Pourquoi, quand, comment ?
Vie Med., I970, I, 2563-2567.

I68 - DUPRE-FROMENT J., DE BRUX J.
Histo-cytomorphologie et diagnostic différentiel des cancers épidermoïdes intra-épithéliaux du col utérin
Presse Méd., I970, VOL.78, n°38, I667-I668.

I69a - DURU R.
"Valeur des méthodes cytologiques combinées dans le dépistage du cancer utérin".
Ier Symposium International sur le dépistage du cancer.
Spa I968, Masson, I43-I47.

I69b - DUSTIN Jr. P., PARMENTIER R.
Experimental data on the nature of abnormal mitosis observed in some cases of épithelioma of the cervix uteri.
Gyn. Obst., I963, 52/3, 258-264.

I70 - EARLE R.P., INGALLS T.H.
Cancer of the cervix. A community approach.
New Engl. J. Med., I966, 274/I6, 896-898.

I7I - ENTERLINE H.R., ARVANE D.A., DAVIS K.E.
The predictability of residual carcinoma in situ from study of cervical cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I963, 85/7, 940-946.

I72 - FABRE F. GRANDMONT J.M.
"Une étude économique de la prévention et du dépistage du cancer du col de l'utérus."
CERMAP., Décembre I968.

I73 - FANGER H., MURPHU T.H.
Carcinoma in situ of the uterine cervix.
Surg. Gyn. Obst., I960, III/2, I77-I82.

I74 - FEIT J., STANICEK J.
Histoautoradiographical investigation of DNA synthesis in precancerous states and carcinoma of the uterine cervix in bioptical material.
Neoplasma (Bratisl.), I967, I4/5, 499-505.

I75 - FENNELL R.H.
Carcinoma in situ of the uterine cervix. A report of II8 cases.
Cancer, I956, VOL.9, n°2, 374-384.

I76a - FAGNANI F., BRUNET A.
Estimation de l'incidence en cancers invasifs cliniques en France pour certaines localisations.
Etude de l'INSERM, I97I.

I76b - FAGNANI F., BRUNET A., RHODES A.
Model on cervical cancer screening.
Plan d'étude proposé à l'OMS à Genève par l'INSERM.
Février I970.

I76c - FAGNANI., DEPAGNE M., BRUNET A., BRUNET M., RHODES A.
La prévention du cancer du col utérin. Etude de recherche opérationnelle.
Travail de la division - recherche médico-sociale.
INSERM, janvier I972.

I77 - FERGUSON J.H., DEMISK P.E.
"Diagnostic conization of the cervix. An analysis of 235 operations".
New Engl. J. Méd., I960, 262/I, I3-I6.

I78 - FERGUSON J.H.
Why some adolescents need cytologic screening.
Amer. N.Y. Acad. Sci., I967, I42/3, 654-657.

I79 - FESTE J.R., KAUFMAN R.H., SKOGLAND H.L., TOPEK N.M.
Management of abnormal cytology late in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, 95/6, 763-768.

I80 - FETTIG O.
Zur morphologischen und klinischen problematik des mikrocarcinos.
Arch. Gynäk., I964, I99/6, 57I-608.

I8I - FIDLER H.K., BOYES D.A.,
"Probable percentage of invasive carcinoma passing through the stage of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta cytol., I962, I88-I90.

I82a (D-35h) - FIDLER H.K., BOYES D.A., WORTH A.J.
Cervical cancer detection in British Columbia.
A progress report.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., I968, 75/4, 392-404.

I82b - FIDLER H.K., BOYES D.A., AVERSPERG N., LOCK D.R.
The cytology program in British Columbia. Special article supported by the National Cancer Institute of Canada, I962.

I83 - FINKEL G.C., GRAND S., ERLICH M.R., DECOTE R.
Cytologic screening automated by cytoscreenor.
Jun. of the Assoc. for Advancement of Medical Instrumentation, I970, VOL.4, n°4.

I84 - FIGGE D.E., ALVAREZ (R.R.de), BROWN D.V., FULLINGTON W.
Long range studies of behavior of human uterine cervix atypical epithelial hyperplasia.
Amer. J. Obst. Gyn., I962, 84, 638-647.

I85 - FIGGE D.C., BENNINGTON J.L.
A study of the epidemiology of cervical cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98/4, 5I6-525.

I86 - FISCHER P., GOLOB E., HOLZNER J.H.
Cytogenetic studies on the cervical epithelium in positive and dubious cytological smears (Autriche).
Krebsarzt, I967, 22/5, 289-294.

I87a - FJAERTOFT E.
Cancer of the cervix. Epidemiologic case report.
Cancer, I968, 2I/4, 682-683.

I87b (D-I04) - FLAMANT R., LASSERRE O., LEGUERINAIS J.
Résultats d'une enquête de morbidité par cancer dans 3 départements français.
Calvados, Manche, Marne.
Bull. INSERM, I966, 2I/I, I3I-I50.

I88a - FLUHMANN C.J.
"The squamocolumnar transitional zone of the cervix uteri.
Obst. Gyn., I959, I4, I33-I48.

I88b - FLUHMANN C.F.
Carcinoma in situ and the transitional zone of the cervix uteri.
Obst. Gyn., I960, I6/4, 424-437.

I89 - FLUHMANN C.F.
The histogenesis of acquired erosions of the cervix uteri.
Amer. J. Obst. Gyn., I96I, 82, 970-982.

I90 - FLUHMANN C.F.
Involvement of clefts and tunnels in carcinoma in situ of the cervix uteri.
Amer. J. Obst. Gyn., I962, 83/II, I4I0-I42I.

I9I - FLUHMANN C.F.
Further observations on involvement of clefts and tunnels in carcinoma in situ of the cervix uteri.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, 90/5, 6I0-624.

I92 - FOGH I.B.
Cancer colli uteri and pregnancy.
IO th International Cancer Congress Houston I970, Abstracts, 558-559.

I93 - FONTANA, DONATELLI G., VARLATI G.
L'amputazione e la conizzazione cervicale nei suoi riflessi sulla fertilita della donna.
Aun. Obst. Gin., I966, 88/8, 622-630.

I94 - FOX C.
Time necessary for conversion normal to dysplastic cervical epithelium.
Obst. Gyn., I968, VOL.3I, n°6, 749-754.

I95a - FOX C.H.
Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, I, 97/7, 960-974.

I95b - FRADIN J., MONDON R., ISIDOR P.
Cytologie cervico-vaginale du dépistage dans un centre non spécialisé en oncologie.
Comptes rendus - Ier Symposium Intern. - Dépistage Cancer.
Spa, I968, IOI-I08.

I96 - FRICK H.C., JANOVSKI N.A., GUSBERG S.B., TAYLOR H.C.
Early invasive cancer of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I963, 85/7, 926-939.

I97 - FRIEDELL G.H., HERTIG A.T., YOUNGE P.A.
"The problem of early stromal invasion in carcinoma in situ of the uterine cervix.
A.M.A., Arch. Path., I958, 66, 494-503.

I98a - FRIEDELL G.H., HERTIG A.T., YOUNGE P.A.
"Carcinoma in situ of the uterine cervix". A study of 235 cases from the free hospital for women.
Thomas C.C. Publisher Springfield Illinois U.S.A.
I960.

I98b - FRIEDMAN H.P. Jr.
"Use of U.V. light and fluorescent dyes in detection of uterine cancer by vaginal smear".
Amer. J. Obst. Gyn., I950, 59, 852.

I99 - FRUHLING L. PHILIPPE E., RENAUD R.
Les épithéliomas intra épithéliaux pavimenteux du col utérin.
- I. Morphologie, topographie et formes anatomo-clinique.
Ann. Anat. Path., I962, 7, n°2,I87-225.

- II. Problèmes de diagnostic.
Ann. Anat. Path., I962, 7, n°3, 387-425.

- III. Signification et devenir.
Ann. Anat. Path., I962, 7, n°4, 487-537.

200 - FUNCK - BRENTANO P.
Le problème actuel de l'épithélioma intraépithélial du col utérin.
Gyn. Obst., I960, I, 5-I8.

20Ia - FUNCK-BRENTANO P., MORICARD R., PALMER R., DE BRUX J.
Tentative de définition du carcinoma intra-épithélial.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç., I950, 4, 80-II6.

20Ib - FUNCK-BRENTANO P., MORICARD R., PALMER R., DE BRUX J.
Diagnostic et traitement de l'épithélioma pavimenteux intraépithélial du col utérin.
Mem. Acad. Chir. (Paris), I952, 78/22,23,24, 629-640.

202a - FUNCK-BRENTANO P.,
La valeur nosographique et le potentiel de malignité de l'épithélioma intraépithélial du col utérin.
Mem. Acad. Chir., I959, 85/32, 825-832.

202b - FUNCK-BRENTANO P., MORICARD R.
Métaplasie pavimenteuse bénigne complète des glandes endo-cervicales et problème du diagnostic différentiel avec l'épithélioma pavimenteux invasif du col.
Gyn. Obst., I952, 4/2, 2I3-2I7.

203 - FUNNEL J.D., MERRILL J.A.
Recurrence after treatment of carcinoma in situ of the cervix.
Surg. Gynec. Obst., I963, II7/I, I5-I9.

204 - GAGLIARDI L., ROCCHIL
Evaluation of a new method for the diagnosis of cancer of the uterus. The MTCC test. (Italien).
Attual. Ostet. Ginec., I964, I0/6, 976-986.

205 - GALVIN G.A., JONES H.W., TELINDE R.W.
The signifiance of basal all hyperactivity in cervical biopsies.
Amer. J. Obst. Gyn., I955, 70, 8[illegible]8-82I.

206 - GALVIN G.A., TELINDE R.W.
"The present day status of non invasive cervical carcinoma".
Amer. J. Obst. Gyn., I949, 57, I5-36.

207 - GANSE R., LANG W.R., WALZ W., ZINZER H.K.
Colposcopy of carcinoma "in situ".
Acta cytol., I96I, 5/6, 40I-403.

208 - GANSE R.
The influence of indirect metaplasia on the formation of carcinoma in situ of the portio.
8ème Congrès International contre le cancer.
Moscou I962, Unio Internat. contra cancrum, I963, VOL.I9, n°5, I375-I376.

209a - GARRET M.
Relationship of podoplyllin to carcinogenesis/ A comparaison of cytologic and histologic changes induced by podoplyllin in the mouse cervix with those induced by 3-4 Benzpytene.
Cancer, I966, I9/7, 947-958.

209b - GEBARA
"Classificaço citologica dos esfragaços cervico-vaginais no diagnostico do cancer uterino".
Am. Brasil Ginec., I950, 29, 27.

2I0 - GERBERG
Cytological examinations in small hospitals within the scope of cervix carcinoma prevention.
Zbl. Gynaök., I969, 9I, 80I-II.

2II - GERLI M., BERLINGIERI D.
Combined vaginal cytology and colposcopy for the diagnosis of early cancer of the cervix. (Italien).
Minerva Ginec., I962, I9/II, 539-552.

2I2 - GIAMBOI M., TRIMARCHI G.
Studio comparativo fra metodo di papanicolaou e citolojia a fluorescenza.
Quad Sc. Lavo. Dign. Clin. Lab., I968, 4/2, 2I3-2I9.

2I3a - GIBBS D.F.
Effect of blood on the assay of 6 - phosphogluconate dehydrogenase in vaginal fluid.
J. Clin. Path., I968, 2I/2, I89-I9I.

2I3b - GLATTHAAR E.
L'emploi de la culture des tissus et de la microscopie à différence de phase pour le jugement pronostique des lésions précancéreuses du col utérin.
Bruxelles Med., I949, 29, I6II-I62I.

2I4 - GOLDBERG D.M., PITTS J.E.
Enzymes of the human cervix uteri. Comparaison of nucleases and adenosine deaminase in malignant and non malignant tissue samples.
Brit. J. Cancer, I966, 20/4, 729-742.

2I5 - GOLDBERG D.M., WATTS C., HART D.M.
Diagnostic test for cervical cancer.
Brit. Med. J., I968, I, 424-426.

2I6 - GOLDBERG D.M., HART D.M., WATTS C.,
Distribution of enzymes in human vaginal fluid.
Relevance to the diagnosis of cervical cancer.
Cancer, I968, VOL.2I, n°5, 964-974.

2I7 - GOLDBERGER M.A.
J. MT Sinaï Hosp., I947, I4, 784-792.

2I8 - GOLBERT Z.V., GOSH T.E.
Morphology of carcinoma in situ of the cervix uteri.
8ème Congrès International contre le cancer.
Moscou I962.
Unio Internationalis contra cancrum, I963, VOL.I9
n°5, I373-I374.

2I9 - GOLZMAN L.L., SHVEKNOV A.F.
To the problem of some histochemical and morphological
pecularities of carcinoma in situ of the uterine
cervix.
8ème Congrès International contre le Cancer. Moscou
I962.
Unio Internationalis contra cancrum, I963, VOL.I9
n°5, I388-I389.

220 - GOMORI Z.
Vaginal cytology for diagnosis of cancer during
I956-I960. (Allemand).
Gynaec. (Basel), I966, I62/I, 79-87.

22I (D-I27) - GOMORI Z.
Die carcinoma diagnose mit hilfe der vaginalcytologie
(unter suchungsergebuisse des cytologischen Labors
der Univeinstats Franenklinik Basel der Jahre.
Gynaec. (Basel), I967, I64/4, 23I-239.

222 - GOMPEL C.
Anatomie pathologique gynécologique et obstétricale.
Maloine, I963, I30-I53.

223 - GOUGH H.M.
Treatment of intraepithelial carcinoma of the
cervix.
Canad. Med. Ass. J., I962, 86/2I, 974-976.

224 - GOVAN A.D.T., HAINES R.M., LANGLEY F.A., TAYLOR C.M.
WOODCOCK A.S.
Changes in the epithelium of the cervix uteri. A study
by the panel of pathologists engaged in the survey of

carcinoma in situ carried out by the royal college of obstetricians and gynaecologists.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., I966, 73/6, 883-896.

225 - GRAHAM J.B., NICHOLS D.H.
"The morbidity-mortality paradox in cancer of the uterine cervix."
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I6I-I62.

226 - GRAHAM R.M., SOTTO L.S.J., PALONCEK F.P.
Carcinoma of the cervix.
W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, I962.

227 - GRAHAM R.M., GRAHAM M.M., GRAHAM J.B.
Sedimentation rates of vaginal smears. A simple technic for cervical cancer.
Obst. Gyn.(N.Y.), I968, 3I/3, 342-359.

228 - GRANBERG I.
Chromosome analysis of preinvasive and invasive lesions in the cervix uteri.
IO th International cancer congress.
Abstracts, Houston, I970, 336-337.

229 - GRAY L.A.
Dysplasia, carcinoma in situ and micro invasive carcinoma of the cervix uteri.
Springfield (Illinois), I964.

230 - GRAY M.J., LIPSON R., MAECK J.V.S., PARKER L. ROMEYN D.
Use of hematoporphysin derivative in detection and management of cervical cancer. A preliminary report.
Amer. J. Obst. Fyn., I967, 99/6, 766-77I.

23I - GREEN F.H.
Cervical Ca. in situ : true cancer or non invasive lesion.
Aust. N.Z.J.Obst. Gyn. I964, 4, I65-I73.

232 - GREEN G.H.
Carcinoma in situ of the uterine cervix. Conservative management in 84 of I90 cases.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn., I962, 2/2, 49-57.

233 - GREEN G.H.
Cervical cytology and carcinoma in situ.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.
I965, 72-I, I3-22.

234 - GREEN G.H.
Cervical cone biopsy with octapressin.
Aust. N.Z. J. Obst. Gynaec., I966, 6/3, 259-265.

235 - GREEN G.H.
Pregnancy following cervical carcinoma in situ. A review of 60 cases.
J. Obst. Gynaec. Brit. CWlth., I966, 73/6, 897-902.

236 - GREEN G.H.
The significance of cervical carcinoma in situ.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, 94/7, I009-I022.
Aust. N.Z.J. Obst. Gynaec., I966, 6/I, 42-44.

237 - GREEN G.H.
Is cervical carcinoma in situ a significant lesion ?
Int. J. Surg., section I, VOL.47, n°6, I967, 5II-5I7.

238 - GREEN G.H.
Screening for cervical cancer .
Nrit. Med. J., I967, 24, 782.

239 - GREENBERG S.D., KAUFMAN R.H.
Use of the cryostat in diagnosis with frozen sections of specimens from cervical conization.
Amer. J. Clin. Path., I963, 40/5, 500-507.

240 - GREENE R.R., PECKHAM B.M.
Preinvasive cancer of the cervix and pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I958, VOL.75, 55I-564.

24I - GRIFFITHS L.T., AUSTIN J.H., YOUNGE P.A.
Punch biopsy of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, 88, 695-703.

242 - GRONROOS M., HAUTERA, JARVI O., KANGAS S., RAURAMO L.
Cytology and colposcopy in mass screening for cervical cancer.
Acta Cytol., (Balt.), I967, II/I, 37-38.

243 (D-I29) - GROSS K., HAMROVA D., WOLFOVA H.
Ten years of gynecologic cancer detection.
Acta Cytol., (Balt.), I967, II/I, I6-2I.

244 - GRUBB C., JANOTA I.
Squamous differentiation in carcinoma in situ of the cervix uteri. A cyto-histological correlation of malignant intraépithélial lesions with invasive carcinoma.
J. Clin. Path., I967, 20/I, 7-I4.

245 - GRUBB C.
"The significance of severe dysplasia".
Ier symposium international sur le dépistage du cancer.
Spa, I968, Masson, II3-II6.

246 - GRUNBERGEKGER V.I.
"Die electrokoagulation der erosio portionis als krebsprophylaxe" (Electrocoagulation d'érosions cervicales : prophylaxie cancer).
Wien klin Wschr., I959, 7I/I4, 243-245.

247 - GRUNBERGER V.
"Diagnosis and treatment of cancer in situ of the cervix".
8ème Congrès International contre le cancer. Moscou I962.
Unio Internationalis contra cancrum., I963, VOL.I9, n°5, I4I9-I420.

248 - GUASTALLA L., DE PAULINI G.
Colpomicroscopy in gynecological practice. (Italien).
Genova Pathologica, I963, 54, 8I7-8I8, 247-25I.

249 - GUERRIERO W.F., COX R., TILLERY W., RACE G.J.
Clinical value of the cryostat frozen section in the diagnosis of cervical carcinoma.
Obst. Gyn., I964, 24/I.

250a - GUSBERG S.B.
Treatment of carcinoma in situ of the cervix.
Postgrad Med., I964, 35/2, I28-I3I.

250b - GUSBERG S.B., FAGOG, COHEN C.J., YANNOPOULIS K., GRAND S., KARDON P., FINKEL G.C.
Examen cytologique automatique pour le dépistage du cancer de l'utérus.
Obst. Gyn., I969, 34, n°2.

25I. - GUYGRAND D.
"Contribution à l'étude histologique et histochimique du stroma dans les épithéliomas du col.
Thèse 549 en médecine, juillet I964, Paris.

252 - HAPJU S.I., ADELMAN H.C.
Anatomic distribution and grading of carcinoma in situ of the cervix.
Cancer, I966, VOL.I9, n°IO, I466-I472.

253 - HALL J.E., WALTON L.
Dysplasia of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, VOL.IOO, n°5, I, 662-67I.

254 - HAMMOND E.C., SEIDMAN H.
Progress in control of cancer of the uterus.
Arch. Environm. Hlth., I966, I3/I, I05-II6.

255 (D-I40) - HAMMOND E.C., BURNS E.L., SEIDMAN H., PERCY C
Detection of uterine cancer. High and low risk groups.
Cancer (Philad.), I968, 22/6, I096-II07.

256 - HAMPERL H.
Was versteht man eigenlich unter "carcinoma in situ ?"
Med. Welt (Stuttg), I965, 20, I098-II00.

257 - HAMPERL H.
Vor und frühstadiers des portio-karzinoms.
Geburtsh U. Franenheilk, I965, 25/2, I05-III.

258 - HAMPERL H.
"Early invasive growth as seen in uterine cervix and the role of the basal membrane.
Symposium of UICC Paris I965, on "Mechanisms of invasion of cancer". Editeur Denoix, Springer Verlag, Berlin, I967.

259 - HANDY V.H., WIEBEN E.
Detection of cancer of the cervix : a public health approach.
Obst. Gyn., I965, 25/3, 348-355.

260a - HANSEMANN
Arch. Franç. Path. Anat., I890, II9 : 299-326.

260b - HAOUR P., NIEL R.
Mesure du taux de l'acide désoxyribonucléique dans les frottis vaginaux.
C.R.,Soc. Biol., I954, I48, I839.

26Ia - HARTZELL J.M., PRATT J.H., SOULE E.H.
In situ squamous cell carcinoma of the cervix with vaginal extension, recurrence, subsequent invasion.
Report of a case.
Proc. Mayo Clin., I963, 38/24, 547-552.

26Ib - HENRION R.
Grossesses - Dysplasies - Cancers.
Revue du Prat., I967, I7, n°I6, 2353-2359.

262 (D-64) - HILFRICH H.J., WITT H.J.
Moderne frühdiagnostik und verschiebung der stadienverteilung beim kollumkarzinom.
Geburtsch u. Franenheilk, I965, 25/II, I04I-I049.

263 - HILL G.B., ADELSTEIN A.M.
"Cohort mortality from carcinoma of the cervix".
Lancet, I967, 2/75I6, 605-606.

264 - HILL E.C.
Preclinical cervical carcinoma, colposcopy and the "negative" smear.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, VOL.95, n°3, 308-3I9.

265 - HILLEMANNS H.G., LIMBURG H.
"Cervical carcinoma in situ as compared with carcinoma in situ of other sites"
Symposium on cervical lesions.
Acta Cytol., I962, VOL.6, n°2, 20I-206.

266 - HILLEMANNS H.G.
"Do surgical procedures on cervices with carcinoma in situ increase the incidence of postoperative invasions".
Symposium on cervical lesions.
Acta Cytol., I962, VOL.6, n°2, I99-200.

267 - HILLEMANNS H.G.
"Management of recurrent carcinoma in situ after cone biopsy.
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I72-I73.

268 - HILLEMANNS H.G., AYRE J.E., LE GUERRIER J.M.
"Effect of steroids on precarcinomatous stages in the cervix. Hormones in carcinogenesis : colposcopic, cytological, histological observations."
Arzneimittel - Forsch, I964, I4-7, 784-79I.

269 - HILLEMANNS H.G.
Critical remarks on the concept of dyskaryosis - Gynaecologia (Basel).
I966, I6I/3, 224-23I.

270 - HILLEMANNS H.G., PRESTEL E.
Karyometrie mit dem teilchengrossenahalysator (T62) am beispiel des cervixcarcinoms und seiner vorstufen.
Z. Krebsforsch, I968, 7I/4, 3I6-3I9.

27I - HILLEMANNS H.G., FRÖHLICH D., PRESTEL E.
Zellzahl und mitosefrequenz bei entstehung des cervix-carcinoms (zum carcinoma in situ und mikrocarcinom der cervix).
Arch. Gynäk., I968, 206/3, 292-3I9.

272 - HILLEMANNS H.G.
Cytoplasma - Kernrelationen der malignitatsstufen des cervix epithels, gemesser mit dem integration sonla zum carcinoma in situ und mikrocarcinom der cervix.
Arch. Gynäk., I968, 205/I, 82-97.

273 - HILLEMANNS H.G.
Biopsie methoden und ihre selektive anwendung in diagnostik und therapie des zervixkarcinoms. Zugleich ein kolposkopie.
Geburtsch U. Franenheilk, I968, 28/I2,II04-II22.

274 - HILLEMANNS H.G.
Cytodiagnosis, colposcopy, biopsy principles of methods for early cancer detection.
Hippokrates, I969, 40, 698-708.

275 - HINSELMARM H.
Zur keuntnis der pracancerösen veräanderungen der Portio.
Zbl. Gynäk., I927, 5I, 90I-903.

276 - HINSELMANN H.
Die aetiologie, symptomatologie und diagnostik des uteruscarcinoms in handbuch der gynäkologie von W. Stoeckel.
Hälfte, I930, 6,I, 854.

277 - HINSELMANN H.
Einführung in die kolposkopie.
P. Hortung Hamburg, I933.

278 - HINSELMANN H.
Aktuelle probleme der praktischen und wissenshaftlichen kolposkopie.
Ed. S. Fischer Verlag (Jena), I956.

279 - HOEG K., ROGER V.
Dysplasia, carcinoma in situ, and invasive carcinoma of the cervix uteri in previonsly screened women.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., I968, 22/5, I06,I73-I80.

280 - HOLPEN D.E., HOLDEN H.
The changing pattern of carcinoma of the uterine cervix in Tasmania, Australia.
IO Th Internat. Cancer Congress, Houston, Abstracts, I970, 93-94.

28I - HOLMQUIST N.D., Mc MAHAN C.A., WILLIAMS O.D.
Variability in classification of carcinoma in situ of the uterine cervix.
Arch. Path., I967, 84/4, 334-345.

282a - HOPMAN B.C.
Fluorescence microscopy on exfoliated cells of carcinoma "in situ".
Acta Cytol., I96I, 5/6, 437-438.

282b - HOPMAN B.C.
Cytology of carcinoma in situ.
Acta Cytol., I96I, 5/6.

283 - HOPMAN B.C.
Incidence of carcinoma in situ.
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I8I-I82.

284 - HUBER A.
Circumcision as a mesure of preventing cancer, with special reference to carcinoma of the cervix.
Krebsarzt, I967, 22/6, 367-380.

285 - HUGUIER J., MAZZUCHETTI R.
"L'épithélioma intra-épithélial du col utérin".
J. Chir. Paris, I959, 77/5, 527-537.

286 - HUGUIER J. CERBONNET G.
Chirurgie de l'utérus.
Masson ,I96I, Epithélioma intra-Epithélial : 68-73.

287 - HUGUIER J.
Epithélioma intraépithélial du col uterin.
Presse Med., I965, 73, n°54, 3II5-3II9.

288 (D-80) - HULKA B.S.
Detection of cervical cancer among the medically indigent.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I966, 8I/2, I43-I5I.

289 - HULKA B.S.
Motivation techniques in a cancer detection program.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I966, 8I/II, I009-I0I4.

290 - HULKA B.S., HULKA J.F.
Dyskaryosis in cervical cytology and its relationship to trichomonias therapy. A double blind study.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98/2, I80-I87.

29I - HULKA B.S.
Cytologic and histologic outcome following an atypical cervical smear.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, VOL.I0I, n°2, I9C-I99.

292 - HULKA B.S., PACE I.S.
Why pelvic examinations in cervical cancer screening?
Amer. J. Publ. Hlth., I968, 58/I0, I854-I863.

293 (D-I49) - HULME G.W., EISENBERG H.S., CAMPBELL P.
Carcinoma in situ of the cervix in Connecticut.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, I02/3, 4I5-425.

294 - HYMAN Jr I.
Is the Papanicolaou classification absolete ?
Acta Cytol. (Balt.), I968, I2/6, 4I4-4I5.

295 - ILIYA F.A., AZAR H.A.
Radioautographic studies in neoplasia of the uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 99/4, 5I5-52I.

296 - IRWIN C.G., SMITH D.
Cervical screening in North Autrim.
Ulster Med. J., I967, 36/2, I62-I66.

297 - ISAACS J.H., O'CONNOR J.S.
Recurrent carcinoma in situ of the cervix.
Report of 2 cases.
Obst. Gyn., I965, 25/3, 356-36I.

298 - ISHIHARA M., YAGI K.
Studies on isoenzymes of lactate dehydrogenase and aldolase of malignant tissues in the gynecological field.
I0th International Cancer Congress Houston, I970, Abstracts, 258-259.

299 - ISHIYAMA I.
A study of the automation of cytodiagnosis.
Med. Biol. Engineering, I969, 7, 297-306.

300 - ISHIYAMA T., TAKEDA S.
A cytophotometric study for the automation of cytodiagnosis.
I0th international cancer congress Houston, I970, Abstracts, 562-563.

30I - IVERSON S., GORDON W.J., COWELL M.A.C., WATSON E.R.
Results from electronic determination of cell size distribution pattern in cervical washings.
Brit. Med. J., I966, I/5497, I209-I2I0.

302 - JAKUBECZ S., NAGY T.
Die differentialdiagnose der pseudoatypia und atypia ver a der Portio uteri bei ostrogenan wendung.
Med. Mscht., I967, 2I/I0, 463-466.

303 - JEANNENEY D.
Contribution à l'étude histologique et histochimique du stroma dans les épithélioma du col.
Thès Medecine, I964, Paris, n° 549.

304 - JEFFCOATE T.NA.
Cervical cytology its value and limitations.
Brit. Med. J., I966, 2/5522, I09I-I094.

305 - JEFFCOATE T.NA.
The value of cytology in presymptomatic diagnosis.
J. Roy. Inst. Publ. Hlth., I967, 30/4-5-6, II8-I20.

306 - JENNY J.W.
"The cytological picture versus the histological grade of differentiation of the carcinoma in situ.
Symposium on cervical lesions.
Acta Cytol., I962, 208-2I0.

307 - JOHANNISSON E., KOLSTADT P., SODERBERG.
Cytologic vascular and histologic patterns of carcinoma of the cervix.
Acta Radio (Stock), suppl., 258, I966.

308 - JOHNSON L.D., EASTERDAY C.L., GORE H., HERTIG A.T.
The histogenesis of carcinoma in situ of the uterine cervix - a preliminary report of the origin of carcinoma in situ in subcylindrical cell anaplasia.
Cancer I964, I7, 2I3-229.

309 - JOHNSON L.D., NICKERSON R.J., EASTERDAY C.L., STUART R.S., HERTIG A.
Epidemiologic evidence for the spectrum of change from dysplasia through carcinoma in situ to invasive cancer.
Cancer, I968, VOL.22, n°5, 90I-9I4.

3I0 - JONES A.E., BROWN C.H.
Screening for cancer of the cervix at local authority clinics.
Lancet, I965, I/7384, 543.

3II - JONES E.G., SCHWINN C.P., BULLOCK W.K., VARGA A., DUNN J.E., BUELL P.
Carcinoma of the cervix uteri during pregnancy.
A study of the combined effect of a trichomonacide, a broad-spectrum antibiotic, and a long acting progestin on dysplasia and in situ carcinoma of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, VOL.89, n°3, 285-295.

3I2 - JONES E.G., VARGA A., LEFF J.G., SCHWINN C.P., SLATE W.C., WARGIN J.I., BULLOCK W.K.
Efficiency of multiple biopsy for cancer detection during pregnancy : a progress report.
Obst. Gyn., I965, 26/I, 70-76.

3I3 - JONES H.W., KATAYAMA K.P., STAFL A., DAVIS H.J.
Chromosomes in cervical atypia, carcinoma in situ, and epidermoid carcinoma of the cervix.
Obst. Gyn., (N.Y.), I967, 30/6, 790-805.

3I4 - JONES E.G., SCHWINN C.P., BULLOCK W.K.
Cancer detection during pregnancy. A progress report.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, I0I/3, 298-307.

3I5a - JONES H.W., DAVIS H.J., FROST J.K., PARK I., SALIHIRI TSENG P., WOODRUFF J.D.
The value of the assay of chromosome in the diagnosis of cervical neoplasia.
Amer. J.Obst. Gyn., I968, VOL.I02, n°5, 624-64I.

3I5b - JONES H.W., GALVIN G.A., TE LINDE R. W.
Re-examination of biopsies taken prior to the development of invasive carcinoma of the cervix.
Proc. Third Nat. Cancer Conf.
Symposium of cancer of the female genital tract, I956.
- WYNDER E.L. : Circumcision as a preventive factor against cancer of the cervix, 603-607.
- SCHMITT A. : The value of colposcopy in the diagnosis of cancer of the cervix, 6I9.
- TOLLES W.E. the detection of malignant cells in cytologic material by electronic means,636-643.
- DALE E.H. ; early diagnosis of cancer of the cervix uteri, 644-646.
- HERTIG A.T. ; what is carcinoma in situ ? 667-670.
- MASTERSON J.G. ; An analysis of untreated intra-epithelial carcinoma of the cervix, 67I-673.
- YOUNGE P.A. ; The conservative treatment of CIS, 682.

3I6 - JONES H.W., DAVIS H.J.
Chromosomal changes in cervical atypia, carcinoma in situ and invasive cancer of the uterine cervix.
I0th International cancer congress Houston, I970, Abstracts, 337.

3I7 - JORDAN W.J., KOSS L.J.
"Advantages and disadvantages of irradiative management of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I7I-I72.

3I8 - JORDAN M.J., BADERG M., DAYE.
"Clinical viewpoint" (on treatment of kis).
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I64.

3I9 - JORDAN M.J., BADERG M., DAYE.
Carcinoma in situ of the cervix and related lesions
An II year prospective study.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, VOL.89, n°2, I60-I82.

320 - JOSEY W.
Progression of intraepithelial carcinoma to invasive
carcinoma following conization.
Obst. Gyn., I964, VOL.23, n°2, 256-258.

32I - JOSEY W.E., NAHMIAS A.J., NAIBZ M.
Genital infection with type 2 herpes hominis. Present
knowledge and possible relation to cervical cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, I0I/5, 7I8-729.

322 - JULIAN C.G., WOODRUFF J.D.
Multiple anaplasias in the lower genital canal.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, 95/5, 68I-69.

323 - JUNG H., WIMHOFER H.
Ein selbsthaltender konizationsstift zur erlüchternir
der diagnostischen konization.
Geburtsh. U. Franenheilk, I969, 29/2, I27-I29.

324 - KAMAL T.A.D.
"Epidemiology of carcinoma of the cervix uteri in
Labanese, Christians and Moslems".
Cancer, I967, VOL.20, n°I0, I707-I7I4.

325 - KAMINETZKY H.A., SWERDLOW M.
Atypical epithelial hyperplasia of the uterine cervix
Amer. J. Obst. Gyn., I96I, VOL.82, n°4, 903-908.

326 - KAMINETZKY H.A.
Methylcholanthrene induced cervical dysplasia and
the sex steroids.
Obst. Gyn., I966, 27/4, 489-493.

327 - KAMINETZKY H.A., SWERDLOW M.
Experimental cervical dysplasia in the rhesus monkey.
Estrogen as a cofactor with methylcholantrene.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, I02/3, 404-4I4.

328 - YUNG SUN KANG, KIM S.W.
Chromosome studies on cultured uterine carcinoma
cells of korean women.
I0th International Cancer Congress Houston, I970,
Abstracts, 336.

329 - KANKA J., SUBRT I., STOLZ J., SVOBODA B.
Die bedentung der elektrodiathermokoagulation in der pravention des zervixkrebses.
Z. Geburtsh Gynäk., I968, I69/3, 289-296.

330 - KAPLAN B.
Cytomorphological changes in intraepithelial cancer of the uterine cervix.
Lav. Anat. Pat. Perugia, I967, VOL.27, I, 5-25.

33I - KARIHER M.D.H.
"An improved method of obtaining endocervical smears".
Ier Symposium International sur le Dépistage du Cancer, Spa, I968, Masson, I62-I65.

332 - KARLSTEDT K.
I7 cas de cancer ducal du stage 0 qui se sont transformés en cancers vrais.
Gyn. Prat., I954, 3, 227-232.

333a - KASHGARIAN M., ERICKSON C.C., DUNN JrJ.E., SPRUNT D.H.
A survey of public awareness of uterine cytology in Memphis Shelby County.
Acta Cytol. (Balt.), I966, I0/I, II-I4.

333b - KASHGARIAN M.
Effect of intensive mass cytologic screening on cervical cancer rates and the question of ideal screening and rescreening procedures.
IOème Congrès UICC, Abstracts, Houston, I970,555-556

334 - KAUFMAN R.H., JANES O.G., COX H.A.
Cervical conization with frozen section diagnosis.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, 92/I, 7I-77.

335 - KAUFMAN R.H., JOHNSON W.A., SPJUT H.J., SMITH A.
A correlated cyto-hystopathologic approach to the rapid diagnosis of cervical atypias.
Acta Cytol., I967, VOL.II, N°4, 272-278.

336 - KAUFMAN R.H.
Frozen section evaluation of the cervical conization specimen.
Clin. Obst. Gyn.; I967, I0/4, 838-85I.

337 - KAUFMANN C., OBER K.G., HUHN F.O.
Das beginnende karzinom der cervix uteri sog. mikrokarzinom - ein erfahrungs vericht zur prognose und therapie an hand von I30 beobachtungen.
Geburtsh. U. Franenheilk, I965, 25/2, II2-I3I.

338 (D-I23) - KAURANIENMI T.
Mass screening for early detection of uterine carcin (Finlandais).
Snom. Lääl., I967, 22/9, 887-894.

339 - KAWAI I.
The diagnosis of uterine cancer using P32.
Jnl of the Osaka city Med. Center., I962, II/I-2, 63-75.

340 - KAWASHIMA Y., INO S., TASHIRO K.
Mass cervical cancer screening program by irrigation smear in Japan.
Obst. Gyn., (N.Y.), I968, 32/I, I7-23.

34I - KEHAR V., WAHI P.N.
Cytologic and histologic behavior patterns of the pre-malignant lesions of the cervix in experimentalles induced cervical dysplasia.
Acta Cytol.,(BALT.), I967, II/I, I-I5.

342 - KEIGHLEY E.
Carcinoma of the cervix among prostitutes in a women's prison.
Brit. J. Vener. Dis., I968, 44/3, 254-255.

343 - KELKAR S.S., KARNIC V.R., BHENDE Y.M.
Multifocal squamous cell carcinoma of the cervix and body of the uterus : a case report.
Indian J. Path. Bact., I963, 6/3, I48-I53.

344 - KERN G., BOTZELEN H.P.
Colposcopical findings and localization of carcinoma in situ. A report on I05 cases.
Arch. Gynäk., I96I, I94/6, 564-585.

345 (D-56) - KERN G., RISSMANN E., HUND G.
Cytology in the early diagnosis of cancer of the female genital organs.
Arch. Gynäk., I964, I99/5, 502-525.

346 - KERN G., RISSMANN E., HUND G.
Possibility of colposcopy in the early diagnosis of carcinoma of the cervix.
Arch. Gynäk, I964, I99/5, 526-539.

347 - KERN G.
Die bedeutung der dyskanjose und hyerchromasie des zellkernes für die zytologische carcinomdiagnose.
Gynaecologia (Basel), I966, I6I/3, 2I9-220.

348 - KERN G.
Preinvasive carcinoma of the cervix. Theory and practice.
Springen, verlag, Berlin , New York, I968, I-2I2.

349 (D-44) - KHA-TI LIM, KAO JUN-CHUAN, CHANG CHIH-FEN.
Mass survey for the cancer of cervix uteri in China.
8ème Congrés International Contre le Cancer,
Moscou I962.
Unio Internat. Contra Cancrum, I963, I9/5, 902-905.

350 - KIM S.W.
Usefulness of a biopsy tissue-scraped smear method in the diagnosis of cervical carcinoma.
IOth International Cancer Congress Houston, I970,
Abstracts, 554.

35I - KIRICUTA I., GALATAR N., GALATAR S.
Possibilité d'amélioration du diagnostic cytologique par l'application de la trypsine sur les lésions du col utérin suspectées de malignité.
Rev. Franç. Gyn., I968, 63/3, 9I-94.

352 - KIRICULA I., MUNTEANU S.
Nouvelle méthode de diagnostic cytologique du cancer du col utérin par autoprélèvement applicable dans les collectivités.
Rev. Franç. Gyn., I968, 63,9, 467-47I.

353 - KIRICUTA I., MUNTEANU S.
Nouvelle méthode de "screening" cytologique du cancer génital féminin par autoprélévement.
IOth international cancer Congress Houston,I970,
Abstracts, 563.

354 - KIRICUTA I., GALATAR N.
"An exhauced exfoliation of cervical cells after previous trypsinization of the suspicious lesions".
IOth International Cancer Congress Houston, I970,
Abstracts, 555.

355 - KIRKLAND J.A.
Atypical epithelial changes in the uterine cervix.
J. Clin. Path., I963, I6/2, I50-I54.

356 - KIRKLAND J.A.
Mitotic and chromosomal abnormalities in carcinoma in situ of the uterine cervix.
Acta Cytol. (Balt.), I966, I0/2, 80-88.

357 - KIRKLAND J.A.
Chromosomal and mitotic abnormalities in preinvasive and invasive carcinomas of the cervix.
Aust. N.Z.J. Obst. Gyn., I966, 6/I, 35-39.

358 - KIRKLAND J.A., STANLEY K.A.
The cytogenetics of carcinoma of the cervix.
Aust. N.Z.J. Obst. Gyn., I967, 7/4, I89-I93.

359 - KIRKLAND J.A., STANLEY M.A., CELLIER K.M.
Comparative study of histologic and chromosomal abnormalities in cervical neoplasia.
Cancer (Phila.), I967, 20/II, I934-I952.

360 - KISHIGAMI Y., KITTORI S.
Studies on an automatic cell - discriminating machine so-called autocytoscreener for the detection of cancer of the cervix.
IOth International Cancer Congress Houston, I970, Abstracts, 555.

36I - KLAVINS J.V.
Intra-epithelial carcinoma with differentiated surface cells and dysplasia. Definition and seperation of these lesions.
Acta Cytol., (Phila.), I963, 7/6, 35I-356.

362 - KNEALE B.
Some pitfalls in the management of carcinoma in situ of the cervix.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn., I966, 6/I, 57-60.

363 - KNIGHT R.V.
Superficial non invasive IE tumors of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I943, 46, 333-348.

364 (D-67e) - KOCH F.
The population screening for cervical carcinoma in the borough of frederiksberg I962-I963.
Application of the irrigation smear technique in a mass screening.
Munksgaard (Copenhague), Thèse I966.

365 - KOCH F., STAKEMANN G.
Population screening for cervical carcinoma in the borough of Frederiksberg. Results of the first rescreening.
Acta Obst. Gyn. Scand., I967, 46, Supp. 9,778-4

366 - KOCH Dr
Le dépistage du cancer du col se fait par la femme elle-même au Danemark.
Tribune Med., 2, n°I5, I969, II-4.

367 - KOENIG S.H., BROWN R.D., KAMENTSKY L.A., SEDLIS A. MELAMED M.R.
Efficacy of a rapid cell spectrophotometer in screening for cervical cancer.
Cancer, I968, VOL.2I, n°5, IOI9-I026.

368 - KOESTER H.
Zirkumzision und krebsentstehung.
Krebsarzt, I966, 2I/6, 385-394.

369 - KOFLER E., KREMER H.
Zur frager der früherkeunung und behandlung des sog-präinvasiven carcinom des collum uteri.
Arch. Gynäk, I960, I94/3, 223-234.

370 - KOK P.C.
Carcinoma in situ of the uterine cervix.
Ned. T. Verlook, I962, 62/5-6, 394-404.

37I - KOKHANEVICH E.V., GANINA K.P.
Luminescence colposcopy in the diagnosis of cancer and precancer of the cervix uteri.
Vop. Onkol., I967, I3/I0, 76-82.

372 - KOLCHINA T.P., AGRANAT V.Z.
Radioisotope diagnosis of early cases of carcinoma of the cervix uteri.
Med. Radiol, (Moskva), I966, 3, 55-59.

373 - KOLLER O.
The vascular patterns of cervical cancer.
Unio Internationalis contra Cancrum, I959, I5, 375-377.

374 - KOLLER O., KOLSTAD P.
A colpophotographic study of carcinoma in situ and of early invasive carcinoma of the cervix.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou I962,
Unio International Contra Cancrum, I963, VOL.I9,n°5 I390-I39I.

375 - KOLLER O.
Kolpofotografiske undersökelser au karrforholdene ved cancer cervicis uteri.
Nordisk Forening for Obstetrikk og Gynekologi, Forhandlinger, I962, I23-I26.

376 - KOLSTAD P.
The colposcopical diagnosis of dysplasia, carcinoma, in situ and early invasive cancer of the cervix.
Acta Obst. Gyn. Scand., I965, 43, suppl. 7, I05-I08.

377 - KOLSTAD P.
Carcinoma of the cervix stage 0. Diagnosis and treatment.
Amer. J. Ost. Gyn., I966, VOL.96, n°8, I098-IIII.

378 - KOLSTAD P., BERGSJ P., KOLLER O., PIHL A., SANNER T
Detection of preinvasive and early invasive cancer 6 phosphogluconate deshydrogenase determinations.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, VOL.98, n°6, 804-807.

379 - KOLSTAD P.
Gynaecological cancer detection. Proceedings of Irs internat. Symp. detec. of cancer Spa I968.

380 - KOO JIAN KEN, HUANG ZI-MIN, TENG WEN-MAN.
A study on the cytochemistry of cancer of the uterine cervix.
MBTTC smear method. Analysis of 5969 cases.
Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9, 947-948.

38I - KOSS L.G., DURFEE G.R.
Trichomonas vaginalis and its relationship to cervical cancer : a histological study.
Cancer I959, I2, II7I-II93.

382 - KOSS L.G.,
"Latent period of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I9I.

383 - KOSS L.G.
"Probable percentage of invasive carcinoma passing through the stage of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol. I962, I90-I9I.

384 - KOSS L.
"Pathologists viewpoint" (on treatment of cancer in situ).
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I65.

385 (D-36) - KOSS L.G., STEWART F.W.
Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix a long term prospective study.
Cancer, I963, I6, II60-I2II.

386 - KOTHER L., SANDRITTER W.
DNA content of carcinoma in situ.
Gynaecologia (Basel), I964, I57/I, 9-I9.

387 - KOTTMEIER H.L.
Carcinoma of the female genitalia. The Abraham Flexner lectures. Series n°II.
Baltimore, Maryland (Williams and Wilkins Co.)I953.

388 - KOTTMEIER H.L.
"Carcinoma of the cervix - a study of its initial stages".
Acta Obst. Gyn. Scand., I959, 38/4, 522-543.

389 - KOTTMEIER H.L.
Problems relating to classification and stages grouping of malignant tumors in the female pelvis.
IIth Clinical Cancer Conference on cancer in I966 at Houston.

390 - KOUDSTAAL J., HARDONK H.J., HADDERS H.N.
The development of induced cervico-vaginal carcinoma in intact and estrogen-treated, castrated mice studied by histochemical and enzyme histochemical methods.
Cancer RES., I966, 26/9(I), I943-I953.

39I - KOVACIC J., RUOZI, BERRETA L., BONTAS.
Sulle correlazioni fra reperti citologici sospetti (classe III).
Minerva Ginec., I965, I7/I2, 589-59I.

392 - KOVACIC J., ANDRIANI A., BONTA S.
Importanza della citologia vaginale nel depistage del cervicocarcinoma intraepiteliale in gravidenza.
Resultati su I5.695 donne.
Minerva Ginec., I966, I8/I, I2-I4.

393 - KRAJINOVIC S., MILOSEVIC B., UDICKI S.
Epidemiological study of cervical cancer. Results of retrospective epidemiological examinations. (Serbie).
SRPSKI ARKH.TSELOK. LEK., I968, 96/3, 249-256.

394 - KRAMER N.M., KAY S.
"Anaplasia clinic".
Aid in the diagnosis and treatment of pre-invasive cervical lesions.
Cancer, I967, VOL.20, n°2, 202-209.

395 - KREMER H.
Zur frage der diagnose und aufdeckung des kollumkarzinoms.
Krebsarzt, I967, 4, 247-250.

396 - KREMER H., NARIK G.
Cancer in situ of the uterine cervix : its detection and treatment.
IOth International Cancer Congress Houston, I970, Abstracts, 556.

397 - KRIEGER J.S., Mc CORMACK L.J.
"The individualization of therapy for cervical carcinoma in situ".
Surg. Gyn. Obst., I09/3, 328-332,

398 - KRIEGER J.S., Mc CORMACK L.J.
Graded treatment for in situ carcinoma of the uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, I0I/2, I7I-I82.

399 - KRUPINSKI L.I.
Results and technique of obtaining material for cytodiagnosis. (Polonais).
Pat. Pol., I968, I9/I3-4, 407-4I3.

400 - KUBO K.
Cytodiagnosis of cervical cancer.
J. Jap. Obst. Gynaec. Soc., I969, 2I, I449-56.

40I - KUMMERT W.
Die morbiditat der portiokonisation mit nachfolgend uterus exstirpation.
Geburtsh Franenheilk., I968, 28/II, I0I9-I025.

402 - LABURTHE -TOLA Y.
Epithélioma intra-épithélial.
Concours Med., I969, 9I/22, 4689-4694.

403 - LACHAPELE A.P., PARSI B.
Campagne de dépistage par autoprélèvement (irrigati vaginale).
Juin I969, 5 pages.

404 - LACHAPELE A.P., PARSI M.B.
"Dépistage du cancer du col par la méthode d'irrigation".
Ier Symp., Internat., Dépistage du cancer, Masson Spa, I968, I58-I6I.

405 - LADINSKY
Cell volume distribution pattern analysis : a means of uterine cancer detection.
Amer. J. Clin. Path., I970, 54, 254-65.

406a - LAFFARGUE P., SAMSO A., LUSCAN R., FRANCOIS H.
"Cancer expérimental du col utérin de la souris et son conditionnement par les oestrogènes.
Ann. Anat. Path., I963, 8, 85-I08.

406b - LAFFARGUE P., CABANNE F.
Voir DELAVE ET LAUMONIER, I5I.

407 - LAKHANPAL V., CHABLANI T.D.
Carcinoma of the cervix uteri. An epidemiological s
J. Indian Med. Ass., I968, 50/8, 358-364.

408 - LANCET (Revue).
Screening for breast and gynaecological lesions.
Revue Biblio : 404-405.
STARK A.M. : 407-409.
THOMAS B.A. : 409-4I2.
Lancet 2, 22 août I970.

409 - LAMBERJ B., WOODRUFF I.O.
Spinal cell atypic of the cervix.
Cancer, I963, I6, II4I-II50.

4I0 - LANE N., OLLSWANG A.H., OPPENHEIM A.
Is squamous metaplasia a precursor of cancer in situ
of the cervix uteri ? A comparative study of
Jewish and non-Jewish women.
Acta Cytol., I962, 6/2, I77-I79.

4II (D-70) - LANE R.F.
A cervical cytology program in general practice.
Canad. Med. Ass. J., I965, 92/23, I203-I206.

4I2 - LANE V.
"Der verlauf der epithelisierung der Portio
vaginalis nach der elektrodiathermokoagulation
und irhe bedentung für die vorbengung des
carzinoms.
'Epitheliazation of the cervix after electro-
diathermo-coagulation and its significance for
the prevention of carcinoma).
Gynaecologia (Basel)., I96o, I49/2, 89-97.

4I3 - LANG W.R., WALZ W., ZINSER H.K.
Colposcopy of carcinoma in situ.
Acta Cytol., I96I, VOL.5, n°6, 40I-403.

4I4 - LANGUAD E., PEDERSEN S.N.
LDH isoenzyme patterns in the non malignant and
malignant uterine cervix.
Cancer (Philad.), I969, 23/9, II7I-II75.

4I5 - LARRALDE C., LACOMBE R.
Premiers essais d'une technique d'autodépistage du
cancer du col utérin.
C.R. Soc. Franç. Gyn., I968, 38/2, I33-I38.

4I6 - LASH A.F.
The therapy and follow-up of in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix.
INT. J. Surg., I967, 47/6(I), 5I8-527.

4I7a - LASSERRE O., FAGNANI F., FLAMANT R.
Problèmes actuels du diagnostic précoce des cancers génitaux de la femme.
Rev. Franç. Gynec., I968, VOL.63, n°4, I39-I43.

4I7b - LASSERRE O., FAGNANI F.
Essai d'analyse de l'efficacité du diagnostic préc des cancers.
Bull. INSERM, I968, 23, N°6, I52I-I528.

4I8 - LATNER A.L., TURNER D.M., WAY S.A.
Enzyme and isoenzyme studies in preinvasive carcinoma of the cervix.
Lancet , I966, 2/7468, 8I4-8I6.

4I9 - LAU H.U.
Epidemiologische untersuchungsmethoden beim kollumkarzinom.
Zarth. Firtbild., I968, 62/4, 782-785.

420 - LAUCHLAN S.C., PENNER D.W.
Simultaneous adenocarcinoma in situ and epidermoid carcinoma in situ. Report of 2 cases.
Cancer (Philad.), I967, 20/I2, 2250-2254.

42I - LAUMONIER R., LAQUERRIERE R., NOBECOURT J., HENET J.
"L'histophotometrie de l'acide dexoxyribonucleique (DNA) et le problème de l'épithélioma non invasif du col utérin."
Ann. Anat. Path., I963, 8, n°I, 275-29I.

422 - LEE Y.T.N., SPRATT Jr J.S.
Cold conization of the cervix : its value as a diagnostic procedure.
Missouri Med., I968, 65/I2, 986-99I.

423 - LERCH V., OKAGAKI T., AUSTIN J.H., KEVORKIAN A.Y. YOUNGE P.A.
Cytologic findings in progression of anaplasia (dysplasia) to carcinoma in situ : a progress report.
Acta Cytol., I963, 7/3, I83-I86.

424 - LEVIS F., DECIO R., PIETROIUSTI M.
In tema di profitassi del carcinoma del collo dell'utero.
Cancro I964, I7/2-3, 83-96.

425 - LEVIS F. , LEOCANI B.
Sugli aspetti economici del depistage di massa per la diagnosi precoce dei tumori della sfera genitale femminile.
Cancro I967, 20/I, 67-80.

426 - LEVITT S.H., RUBIN P.
Early invasive carcinoma of the cervix. A problem of definition and treatment.
Radiology, I965, 85/4, 7II-7I5.

427 - LEWIS G.C., ROWE W.P., DELLANGELO R.J., BRODSKY I.
Investigation of viral etiology for cervical cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, VOL.93, n°5, 659-668.

428 - LIMOGE J.
"Le diagnostic du cancer in situ pendant la grossesse".
Ier Symp. Internat. Dépistage du cancer, Masson Spa, I968, II7-I2I.

429 -LINDELL A.
Carcinoma of the uterine cervix. Incidence and influence of age. A statistical study.
Acta Radiol., Stockholm I952, I, 96.

430 - LINDENG, DUNN J.E.
Earlier diagnosis of cervical cancer. An analysis of reports to the California tumor regestry from I942 to I963.
Cal. Med., I966, 33I-336.

43I - LIU C.M., WU A.J., SHE M.P., CHENG F.L., LIU T.H., T'SAI H.J.
Etiologic survey of carcinoma of uterine cervix.
Chin. Med. J., I963, 82/I, 39-45.

432 (D-II3) - LIU W.
Positive smears in previously screened patients. Certain cytologic findings of public health importance.
Acta Cytol. (Balt.), I967, II/3, I93-I98.

433 - LONGNECKER D.S., WHITE C.A.
Vaginal fluid 6 - phosphogluconic dehydrogenase activity in relation to uterine malignancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, 93/8, I088-I093.

434 - LUIBEL F.J., SANDERS E., ASHWORTH C.T.
"An electron microspopic study of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix uteri".
Cancer Res., I960, 20/3I, 357-36I.

435 - LUNDIN F.E., CHRISTOPHERSON W.M., MENDEZ W.L. PARKER J.E.
Morbidity from cervical cancer : effects of cervical cytology and socioeconomic status.
J. Nat. Cancer Inst., I965, VOL.35, n°6, I0I5-I025

436 - Mc GREGOR J.E., FRASER M.E., MANN E.M.F.
The cytopipette in the diagnosis of early cervical carcinoma.
Lancet, I966, I/743I, 252-256.

437 (D-I32) - Mc GREGOR J.E.
Cervical carcinoma. The beginning of the end.
Lancet I967, 2/7529, I296-I299.

438 - Mc KAY D.G., TERJANINAN D., POSCHYACHINDA D., YOVN P.A., HERTIG A.T.
Clinical and pathologic significance of anaplasia catypical hyperplasia of the cervix uteri.
Obst. Gyn., I959, I3-2-2I.

439 - Mc TAGGART J.M., LYONS J., RICHARDS F.G.
A comprehensive cervical cytology survey in a small ccuntry town.
Med. Offr., I968, I20/23, 33I-333.

440 - MEDEJ J.
Growth patterns of cervical cancer without an intraepithelial stage, so-called monophasic growth. Colposcopy studies.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, 93/5, 746-752.

44I - MAISEL F.J., NELSON H.B., MARZENSTEM W.L., VAN RAVENSWAAY T.R.
"Papanicolaou smear, biopsy, and conization of cervix".
Amer. J. Obst. Gyn., I963; 86, 93I-936.

442 - MAJUPURIA K.C., GUPTA L.C.
The study of ABO blood group and relationship with cancer cervix.
J. Obst. Gyn. India, I966, I6/I, 64-65.

443 - MALI S., WAHI P.N.
Population screening for cancer of the female genital tract.
J. Obst. Gyn. India, I966, I6/2, I97-204.

444 - MALI S., WAHI P.N.
Cancer of uterine cervix in Indian women.
Results of the population screening program.
Cancer (Philad.), I967, 20/5, 623-626.

445 (D-II6b) - MALI S., WAHI P.N., PATH F.C., LUTHRA, Mc PATH., KAPUR UL.
Cancer of uterine cervix in Indian women.
Results of the population screening program
9th Internat. cancer Congress, Tokyo, I966,
Cancer, I967, VOL.20, n°5.

446 (D-I62) - MALINAS Y.
Intérêt des frottis vaginal systématique chez des malades consultant en gynécologie.
Ier Symp. Internat. - Dépistage du cancer, Masson , Spa I968, 96-I00.

447a - MANELIS M.E.
The efficiency of colpocervicoscopy in prophylactic examinations (Russe).
Vop. Onkol., I969, I5/I, 70-74.

447b - MARCHANI D.J.
Cancer of the cervix. Current concepts.
New Engl. Jul. Of Med., I969, VOL.28I, n°II, 602-604.

448 - MARCHESI F., MANESCHI M., CITTADINI E.
"Testing the cervical P32 uptake with anton subminiature counter for the diagnosis of carcinoma of the cervix.
Attual. Obst. Ginec., I962, 8/3, 277-284.

449 - MARGULIS R.R., DUSTIN R.W., WALSER HC, LADD J.E.
Carcinoma in situ of the cervix with vaginal vault extension.
Gyn. Obst., I962, I9/5, 569-575.

450 - MARGULIS R.R., ELY Jr C.W., LADD JE
Diagnosis and management of stage IA (microinvasi carcinoma of the cervix.
Obst. Gyn. (N.Y.), I967, 29/4, 529-538.

45I - MARSAN C., ORCEL K.
Le rôle de la cytologie dans le dépistage du cancer du col.
Vie Med., I970/I, I7, 2569-2577.

452 (D-I43) - MARSHALL C.E.
A ten year cervical -smear screening programme.
Lancet 2, I968, I026-I029.

453 - MARTIN C.E.
Marital and coital factors in cervical cancer of the cervix.
Symp. on epidemiology of cancer of the cervix.
Amer. J. Publ. Hlth., I967, 57/5, 803-8I4.

454 - MARYNOWSKI A.
Comparative cytological and histological studies of erosions of the portio uteri in women during e stage of pregnancy and following abortus.
A.Zbl. Gyn., I969, 9I, I24-35.

455 - MARTZLOFF K.H.
"Carcinoma of the cervix uteri : a pathological and clinical study with particular reference to the relative malignancy of the neoplastic process as indicated by the predominant type of cancer cell.
Bull. Johns Hopk. Hosp., I923, 34, I4I-I49, I84-I95.

456 - MASUBUCHI K., NEOMOTO H.
Epidemiological studies on uterine cancer at cancer institute in Tokyo.
IOth Internat. Cancer Congress Houston, I970, Abstracts, 95.

457 (D-I67) - MATHIEU J., MOUSSELON J., HAOUR P.
Minassian J;
Premiers résultats du dépistage cytologique des neoplasmes du col uterin aux stades infraclinique
Lyon Chir., I968,64, n°3, 340-35I.

458 - MATSUMURA T.
Experience in mass screening of uterine neoplasms by a practitioner.
Safuyin Jissoi, I969, I8, 954-7.

459 (D-II2) - MATTINGLY R.F., BOYD A., FRABLE W.J.
The vaginal irrigation smear : a positive method of cervical cancer control.
Obst. Gyn., (N.Y.), I967, 29/4, 463-470.

460 (D-III) - Mc CAUGHEY R.S., DALE E.K.
The annual Papanicolaou smear.
Cancer Bull., I967, I9/6, II4-II5.

46I - Mc GARRITY K.A.
A review of intra-epithelial carcinoma of the uterine cervix in south wales.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn., I966, 6/I, 45-50.

462 (D-49b) - Mc INDOE W.A.
A cervical cytology screening programme in the Thames area. Second and third years of study.
N.Z. Med. J., I966, 65/4I0, 647-65I.

463 (D-I0) - Mc KAY D.G., TERJANIAN B., POSCHYACHINDA D., YOUNGE P.A., HERTIG A.T.
Clinical and pathological significance of anaplasia (atypical hyperplasia) of the cervix uteri.
Obst. Gyn. (N.Y.), I959, I3/I, 2-2I.

464 - Mc LAREN H.C., ATTWOOD M.E.
"The movement of cells in pregnancy".
Proc. Soc. Med., I96I, 5/, 7I2.

465 - Mc LAREN H.C., ATTWOOD M.E.
The treatment of carcinoma in situ.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou I962, Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9,n°5, I4I2-I4I4.

466 - Mc LAREN H.C.
Conservative management of cervical pre-cancer.
J.Obst. Gyn. Brit., Cwlth., I967, 74/4, 487-492.

467 - Mc LAREN H.C.
Positive smear in pregnancy.
Brit. Med. J., I969, I/5638, 2I6-2I7.

468 - MEAN P., STAUFFER R.
Dépistage et diagnostic précoce des tumeurs en gynécologie.
Rev. Med. Suisse Rom., I969, 89, n°5, 3I9-358.

469a - MEISELS A., DANIEL D.
Microbiological and hormonal factors in dysplasia and epidermoid carcinoma of the cervix.
IOth International Cancer Congress, Houston,I970
Abstracts, 250.

469b - MEISELS A.
Effect of sex hormones on the carcinogenetic acti of dimethylbenzanthracene of the uterus of intact and castrated mice.
Cancer res., I966, 26, 757-764.

469c - MEISELS A.
"Superiority of the UCE smear".
Acta Cytol., I969, VOL.I3,n°I.

469d - MELLORS R.C.; PAPANICOLAOU G.N., GLASSMAN A.
"A microfluorometric method with potentialities f the scanning and the detection of cancer cells in cervical smears".
Cancer res., I95I, II, 267.

470 (D-I24) - MESSELT O.T., HOEG K.
Mass screening for cancer and precancerous conditions of cervix uteri. A preliminary report.
Acta Cytol., (Balt), I967, II/I, 39-40.

47Ia - MEYER P.C.
Diagnosis of preinvasive carcinoma of the uterine cervix.
J. Clin. Path., I965, I8/4, 4I4-423.

47Ib - MICHALKIEWICZ P.
Recidives et problèmes thérapeutiques dans les dysplasies et le cancer in situ.
Cancer, I963.

47Ic - MICHOLET
Examens de santé. La carcino-gynécologie de la Caisse Primaire Centrale.
Conférence du 7 avril I966, à la Direction Régionale de Sécurité Sociale - Paris.

472 - MIKHAILOV V.P., TEREKHOVA A.A., GEVORKYAN G.G.
Intraepithelial cancer of cervix uteri. (Morphology, clinical picture, treatment).
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou I962.
Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9, n°5,I4I5-I4I6.

473 - MICHALKIEWICZ W., PRZYBORA L.A., SIMM S., WOLNA M
Recurrence and therapeutic problems in cervical dysplasia and in situ cancer.
1963, 16/9, 1212-1221.

474 - MICHALKIEWICZ W., PRZYBORA L.A., SIMM S., WOLNA M
Clinical elaboration of 1164 cases treated because of dysplasia, preinvasive cancer and incipient cancer invasion of the uterine cervix.
Ginek. Pol., 1967, 38/9, 1009-1019.

475 - MICHALZIK K., OBER K.G.
Positive zytologie der zervix, ihre histologische abklärung und die anschliessende wahl der behaudlung.
Geburtsh U. Frauenheilk., 1966, 26/2, 202-222.

476 (D-104b) - MICHOLET J.
Le dépistage du cancer gynécologique lors des examens de santé pratiqués par la Caisse Primaire Centrale de Sécurité Sociale.
7ème Congrès International des Médecins des Centres de Santé, 1967.

477 (D-166) - MICHOLET J.
Prévention et dépistage des cancers gynécologique
Médecine Mondiale, 1968, 26, 48-51.

478 - MICHOLET J.
Dépistage des cancers gynécologiques.
Vie Med., 1970, I, 17, 2587-2591.

479 - MISIEWICZ L.
Praekanzeroese stadien der portio vaginalis bei frauen und deren lokale trenimen - Behandlung.
ZBL Gynäk., 1966, 88/25, 818-823.

480 - MODENA F.G., MACCIARI P.
The association of colposcopy and cytology in the sure diagnosis of early cervical cancer : an analysis of their mutual elimination of diagnostically silent areases. False negative responses.
10th Int. Cancer Congress, Houston 1970, Abstracts, 563-564.

481 - MOGHISSI K.S., MACK H.C., PORZAK J.P.
Epidemiology of cervical cancer study of a prison population.
Amer. J. Obst. Gyn., 1968, VOL.100, n°5, I, 607-614.

482 - MONSIORSKI J., GUSTOWSKI A., KASPEROWICZ Z.
The incidence of precancerous and cancerous states of the portio vaginalis uteri after electroconizations and after electrocoagulations from the viewpoint of prophylactic examinations.
Ginek. Pol., I968, 39/II, I275-I28I.

483 - MONSUS J.
Le dépistage précoce du cancer de l'utérus. Considérations morphologiques, biologiques et cliniques des frottis suspects sans traduction clinique.
Arch. Anat. Path., I967, VOL.I5, nº hors série 32-33.

484 - MONTANARI G.D., ABELLI G., MARCONATO A., GRISMONDI G.L., GIARETTA M.I., MONTANARI G.R.
A comparative analysis of the MTTS method of KU CHIEN -JEN for the cytochemical diagnosis of carcinoma of the cervix.
Acta Cytol., I967, VOL.II,nº2, I09-II3.

485 - MONTANARI G.C.
"Etude comparative de la valeur diagnostique de la colposcopie et de la cytologie dans le cancer cervical."
Ier symp. International sur le dépistage du cancer, Masson, Spa, I968, II3-II6.

486 - MOORE J.G., MORTON D.G., APPLEGATE J.W., HINDLEY
Management of early carcinoma.
Amer. J. Obst. Gyn., I96I, 8I/6, II75-II82.

487 - MOORE J.G., MORTON D.G., APPLEGATE J.W., BASHORE
Superficiel carcinoma of the uterine cervix in pregnancy.
Surg. Gyn. Obst., I96I, II3/3, 339-354.

488a - MOORE J.G., WELLS R.G., MORTON D.G.
Management of superficial cervical in pregnancy.
Obst. Gyn., I966, 27/3, 307-3I8.

488b - MOORE J.G.
Growth characteristics in tissue culture of controversial lesions of the uterine cervix.
Trans. Pacif. Cst Obst. Gyn. Soc., I954, 22 37-45.

489 - MORACCI E.
On the best means of health education for the prevention and early diagnosis of uterine cancer
Minerva Gyn., I968, 20, I562-8.

490a - MORICARD R.
6ème Congrès International contre le Cancer.
Sao Paulo, I954.

490b - MORICARD R. PAPATHEODOROU B.
Les anomalies de nombre et de position des chromosomes comme nouvelle méthode de diagnostic des épithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin en dehors de la gestation.
Gyn. Obst., I953, 52/3, 25I-257.

490c - MORICARD R.
Le cancer du col utérin aux stades 0 et I.
57ème Congrès Français de Chirurgie, Paris, Masson I955.

490d - MORICARD R.
Réflexions sur la définition du stade 0 des épithéliomas du col utérin (anomalies chromosomiques).
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., I952, 4/5, I844-856.

49Ia - MORICARD R.
Anatomie pathologique des épithéliomas intraépithéliaux du col utérin. Essai de définition du stade 0.
57ème Congrès Français de Chirurgie I955.

49Ib - MORICARD R.
Diagnostic différentiel des états dystrophiques et des épithéliomas pavimenteux cervicaux.
Etude du glycogène. Incertitude du frottis.
Gyn. Obst., I952, 5I/I. I-22.

49Ic - MORICARD R., CARTIER R.
Transformation d'épithélioma pavimenteux intra-épithéliaux du col utérin en épithélioma invasifs. Etude de six observations.
Gyn. Obst., I957, 56/4, 333-352.

492 - MORICARD R.
Table Ronde de l'Hôpital BROCA en janvier I96I sur les Epithéliomas Intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin.
Revue Frce de Gyn. Obst, I96I;
-SECTION I : 573-65I, l'anatomie pathologique des épithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin.
-SECTION 2 : 745-796, Explorations - Etiologie ; ultra structure.

-SECTION 3 : 799-839, évolution et conséquences thérapeutiques.

I° - MORICARD R. 573-576
"du diagnostic anatomo-pathologique des épithéliomas intra-épithéliaux cervicaux.

2° - FUNCK - BRENTANO. Introduction

3° - DELARUE, 581-587.
"Anatomie pathologique comparée des épithélioma pavimenteux intra-épithéliaux.

4° - DENOIX P.F., 588-591.
"Document concernant la fréquence d'un cancer invasif du col et de l'aspect dit "épithélioma" in situ".

5° - OBER K.G., 593-608.
"Variations topographiques de la jonction de l'épithélium cylindrique et pavimenteux cervical en fonction de l'âge.

6° - MORICARD R., 609-630.
"Anatomo-pathologie des états dystrophiques pavimenteux cervicaux".

7° - GOTHIE, S. IIIb, 631-632.
"Problèmes d'histochimie dans les lésions dystrophiques ou cancers de l'épithélium pavimenteux du col utérin".

8° - HAMPERL, 633-651.
" "Essai d'une classification du cancer in situ du col utérin",

9° - PALMER R., 745-746.
"Colposcopie et technique de prélèvement biopsique".

I0° - ROBERT H.G., 747-750.
"Problèmes posés par le début endocervical des épithéliomas du col de l'utérus."

II° - NUOVO V., 751-754.
"Etude statistique comparée des résultats de frottis et de biopsies dans le diagnosti des épithéliomas intra-épithéliamaux.

I2° - LACASSAGNE A., 757-759.
"Hormones et cancérisation".

I3° - BERNHARD W., 760-761.
"Virus et cancérisation".

I4° - LAFFARGUE P., 762-766.
"Epithéliomas du col de l'utérus de la souris par le méthylcholanthrène (MC)".

I5° - ISIDOR P., 767-772.
"Essai de caractérisation par blocage des cinèses en métophase de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin.

I6° - HINGLAIS - GUILLAUD N., 773-779.
"Etude de quelques ultra-structures de l'épithélium pavimenteux cervical normal."

I7° - CARTIER R., 780-793,
"Etude comparée des ultra-structures de l'épithélioma pavimenteux intra-épithélial".
I8° - DE ROM F., THIERY F., SEBRUYNS M., 794.
"Miscroscopie électronique du cancer du col et problèmes posés par des structures peut-être virusales".
I9° - KOTTMEIER H.L., 82I-826,
"Evolution et traitement des épithéliomas intra-épithéliaux".
20° - HUGUIER J., 827-830,
"Des indications de l'amputation du col".
2I° - FUNCK-[illegible], 83I-839,
"Des indications de l'hystérectomie totale et élargie dans les cancers intra-épithéliaux

493 - MORICE P.
Evolution et traitement de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin à l'Hôpital BROCA de I950 à I962.
Rev. Franç. Gyn., I965, n°2, II5-I23.

494 - MORTON D.G.
Incipient carcinoma of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, 90, 64-72.

495 - MOSLER W., ERKRATH F.A., RANDOW H.
Thérapeutische erfahrungen beim "carcinoma in situ".
Geburtsh U. Frauenheilk., I966, 26/9, I288-I296.

496 - MOSSETTI C., PAVETTO P.F., MEDURI B.
Il depistage di massa delle neoplasie genitali femminili.
Risultati osservati in un commune pilota della cintura di Torino.
Minerva Gyn., I968, 20/3, 296-30I.

497 - MUIR C.G., VALTERIS G.J.
A trial of phosphohexose isomerase as a means of detecting cervical cancer.
J. Clin. Path., I968, 2I/I, 24-26.

498 - MUIR G.G., CANTI C.
6 phosphogluconate deshydrogenase (6PGD) activity in the vaginal fluid in benign and malignant gynaecological lesions.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth, I966, 73/4, 6II-620.

499 - MUIR G.G.
Multiple enzyme studies in the vaginal fluid in relation to benign and malignant gynaecological conditions.
Brit. J. Cancer, I966, 20/3, 448-462.

500a - MUIR G.
Screening tests for carcinoma of the cervix.
Brit. Med. J. I965, 2/5452, 45.

500b - MULLER J.H.
Behandlungserfloge beim carcinoma colli uteri.
Helv. Med. Acta, I94I, 8, I94I

50I - MUNSICK R.A.
Office gynecologic cytology. An evaluation of the Riva - Turner staining and screening method.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, 94/3, 4II-4I4.

502 - MURPHY
"Studies on carcinogen induced carcinoma of the cervix and uterus in mice.
Amer. J. Path., I953, 29, 603.

503 - MURPHY E.D.
Carginogenesis of the uterine cervix in mice : effect of castration after limited application of 3 methylcholanthrene.
J. Nat. Cancer Inst., I968, 4I/5, IIII-III6.

504 - MUSKETT J.M., CARTER A.K., DODGE O.G.
Detection of cervical cancer by irrigation smear and cervical scraping.
Brit. Med. J., I966, 2/5509, 34I-342.

505 - MUSSEY E.
"The management of carcinoma in situ of the cervix".
Surg. Clin. N. Amer., I959, 39/4, I053-I059.

506 - MUSSEY E., DECKER D.G.
Intra epithelial carcinoma of the cervix in association with pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 97/I, 30-38.

507 - MUSSEY E., SOULE E., WELCH J.
Micro invasive cardinoma of the cervix late results of operative treatment in 9I cases.
Amer. J. Obst. Gyn., I969, I04, n°5, 738-744.

508 - MYHRE E., BJORO K.
Effect of sex hormones and antifertility compounds on chemically induced carcinoma of the mouse uterine cervix : comparative morphological and histochemical studies.
I0th International Cancer Congress, Houston, I97
Abstracts, 25I.

509 - NADEL E.M.
Computer analysis of cytolphotometric fields by CYDAC and its historical evolution from cytoanalyzer.
Acta Cytol., I965, VOL.9, n°3, 203-206.

5I0 (D-82) - NAGUIB S.M., LUNDIN Jr F.E., DAVIES H.J.
Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening programme.
Obst. Gyn., I966, 28/4, 45I-459.

5II - NAGUIB S.M., GEISER P.B., COMSTOCK G.W.
Response to a program of screening for cervical cancer.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I968, 83/I2, 990-998.

5I2 - NAIB Z.M., NAHMIAS A.J., JOSEY W.E.
Cytology and histopathology of cervical herpes simplex infection.
Cancer (Philad.), I966, I9/7, I026-I03I.

5I3 - NAIB Z.M.,
Genital herpetic infection association with cervical dysplasia and carcinoma.
Cancer, I969, 23, 940-945.

5I4 - NATAL E.
Technical and economic aspects of mass colpocytologic screening in Milan province.
Minerva Gyn., I968, 20, 568-73.

5I5 - NEBEL W., SHINGLETON H.M., SWANTON M.C.
Cold knife conization of the cervix uteri.
Surg. Gyn. Obst. I967, VOL.I25, n°4, 780-784.

5I7 - NELSON J.H., MASTERSON J.G.
Confirmatory diagnostic procedures and definitive treatment following a positive cervical smear.
C.A., I964, I4, 46-58.

5I8 - NELSON W.W.
By sight or cytology.
Lancet, I962, 82/6, 243-247.

5I9 - NEMES J., FARKAS A., ZILAHI Z.
"Zur frage der schwangerschaft und der präklinischen karzinome".
ZBL. Gynäk., I965, 87/I8, 6I3-6I9.

520 - NEMES J., FARKAS A., ZILAHI Z., HARSZII W.
Treatment of stage Ia of cervical carcinomata. (Budapest).
Acta Chir. Acad. Sci. Hung., I966, 7/3, 309-3I5.

521 (D-189) - NEMES J.
Early diagnosis of cervix cancer based on the study of 10.000 cases.
Orv. Hetil., 1970, III, 788-794.

522 - NETTER A.
Conduite à tenir devant des frottis cervico-vaginaux suspects.
Cah. Med., 1970, II, 851-5.

523 - NICHOLS T.M., BOYES D.A., FIDLER H.K.
Advantages of routine step serial sectioning of cervical cone biopsies.
Amer. J. Clin. Path., 1968, VOL.49, n°3, 342-346.

524 - NICOLAI J.M.
Comparative cytological studies on superficial carcinoma and invasive cervical carcinoma.
Gynaecologia (Basel), 1966, 161/3, 245-249.

525 - NIEBURG H.E.
Specific malignant cells exfoliated from preinvasive cancer of the cervix uteri.
Amer. J. Obst. Gyn., 1949, 532-536.

526 - NIEBURGS H.E., REISMAN H., PACHECO B.
Interpretation of cellular changes preceding invasive uterine cervical carcinoma.
Cancer (Philad.), 1963, 16/4, 480-501.

527 - NOGALES F., MARTINEZ H., PARACHE J.
Origin, desarrollo y propagacion de los canceros solidos del cervix uterino.
Acta Iber. Radiol. Cancer, 1967, 22/80, 193-214.

528 - NOLAN J.F.
"Response of carcinoma in situ of the cervix to radiation therapy".
Amer. J. Obst. Gyn., 1960, 79/5, 914-920.

529 - NOVAK E.
"The pathological diagnosis of early cervical and corporeal cancer".
Amer. J. Obst. Gyn., 1929, 8, 2-24.

530 - NOVAK E., WOODRUFF J.D.
Gynecologic and obstetric pathology with clinica and endocrine relations.
6ème ed. Philadelphia, 1967.

531 - NUOVO V.M., SIMATOS A., DALIAN G.
Carcinoma in situ of the uterine cervix as the primary cytological diagnosis.
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., 1962, 155-157.

532 - ODELL L.D., MERRICK F.W., ORTIZ R.
A comparison between negative, slightly and suspicious cervical smears and colposcopic observations.
Acta Cytol., 1968, 12, 305-308.

533 - OKAGAKI T., LERCH V., YOUNGE P.A., Mc KAY D.G., KEVORKIAN A.Y.
Diagnosis of anaplasia and carcinoma in situ by differential cell counts.
Acta Cytol., 1962, VOL.6, n°4,343-347.

534 - OKAGAKI T., AUSTIN J.H., YOUNGE P.A.
Colpomicroscopy of anaplasia (dysplasia) and carcinoma in situ of the uterine cervix.
Acta Cytol. (Philad.), 1962, 6/5, 403-404.

535 - OKAGAKI T., LERCH V.
Cytologic findings in progression of anaplasia (dysplasia) to carcinoma in situ. A progress report.
Acta Cytol., 1963, 183.

536 - OLD J.W., WIELENGA G., VON HAAM E.
Squamous carcinoma in situ of the uterine cervix.
I. Classification and histogenesis.
Cancer, 1965, VOL.18, n°12, 1598-1611.

537 - OLD J.W., JONES D.G.
Squamous carcinoma in situ of the uterine cervix.
A long term follow-up of 23 unsuspected cases of 6 to 10 year duration without interim treatment.
Cancer (Philad.), 1965, 18/12, 1622-1630.

538 (D-43) - OLINYA M.J., SOPILNYAK M.G.
Triennal experience of work at inspection and consulting rooms for women in the Latvian SSR.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou, 1962, Unio Internationalis contra Cancrum, 1963, VOL.19, n°5, 929-930.

539 - O M S
Rapport du groupe d'étude sur la classification des tumeurs utérines.
Genève 1968.

540 - ORCEL L., MARSAN C.
Le rôle de l'anatomo-pathologie dans le dépistage du cancer du col.
Vie Med., I970/I, I7, 2553-256I.

54I - OSBAND R., JONES W.N.
Carcinoma in situ in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I962, 83/5, 599-606.

542 - PAHL I.R., STEIN A.A., ROME D., PLOTZ E.J.
"Basal cell proliferative disease of the cervix A diagnostic approach".
Obst. Gyn., I965, 25/2, 20I-208.

543a - PALMER R. DE BRUX J.
Cervicites et dysplasies du col utérin.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gynécologie, 390, AIO-A90, I962.

543b - PALMER R.
Colposcopie et technique de prélèvement biopsiq
Rev. Franç. Gynéc. Obst., I96I, I2, 745-746.

544a - PAPANICOLAOU G.N.
"A new procedure for staining vaginal smears".
J. Lab. Clin. Med., I940, 26, I200.

544b - PAPANICOLAOU G.N.
A new procedure for staining vaginal smears.
Science , I942, 95, 438-439.

545 - PAPANICOLAOU G.N., TRAUT H.F.
Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear.
New York, Cwlth. Fund, I943.

546 - PAPANICOLAOU G.N.
Exfoliative cytologic patterns in carcinoma in situ correlated with histo-pathological findings.
Proc. Third Nat. Cancer Conf.
Symposium of cancer of the female genital tract, I956, 652.

547 - PARK I., JONES Jr H.W.
Glucose - 6 Phosphate deshydrogenase and the histogenesis of epidermoid carcinoma of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, I02/I, I06-I09.

548 - PECORARI D., SPREAFICHI F.
La diagnosi colpocitologica del carcinoma preclina della portio in rapporto alle fasi del ciclo mestruale.
Ann. Gyn. Obst., I968, 90/8, 582-589.

549 - PEDERSON B.L., JEFFRIE F.W.
Cervical carcinoma in situ. A study of I44 patien
Obst. Gyn., I965, 26/5, 725-730.

550 - PEETERS E.G.
"Cytodépistage des cancers gynécologiques".
Ier Symposium International sur le dépistage du cancer., Masson, Spa, I968, I09-II2.

55I - PETERSEN O., WIKLUND E.
Further studies on the spontaneous course of cervical precancerous conditions.
Acta Radiol., Stocklom I959, suppl. I88, 2I0-2I5.

552 - PERETTI S., KALTONI C., FACCIOLI G.
Le variata citologiche del carcinoma squamoso in situ della cervice uterina. Ipotesi sul loro significato nell evoluzione della neoplasia.
Cancero I967, 20/3, 27I-276.

553 - PETERSEN O.
Precancerous changes of the cervical epithelium in relation to manifest cervical carcinoma. Clinical and histological aspects.
Copenhagen Danish Science, Pren. LTD, I955,
Acta Radiol., I955, 2I7, I-I68.

554 - PETERSEN O.
Spontaneous course of cervical precancerous conditions.
Amer. J. Obst., I956, 72, I063.

555 - PETERSEN O.
B. - Les épithéliomas intra-épithéliaux en dehors de la gestation. Conséquences thérapeutiques. Transformation des épithéliomas intra-épithéliaux en épithéliomas invasifs.
Rev. Franç. Gyn., I96I, n°I2, 8I5-820.

556 - PEYTON F.W., ROSEN N.A.
Cervical cauterisation and carcinoma of the cervix. Long term study from a private gynecology practice.
Amer. J. Obst., I963, VOL.86, n°I, III-II9.

557 - POKROVSKY V.A., STASEEVA V.I., KOZACHENKO V.P. KUKOLEVA M.I., UVAROVA V.A.
"On the so-called carcinoma in situ of the uterine cervix."
8ème Congrès International contre le Cancer. Moscou I962, Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9, n°5, I402-I404.

558 (D-I8) - POLAHOVSKY K.
"Precancer of the cervix uteri and the dynamics of its development".
Vop. Onkol., I960, 6I7, 75-78.

559 (D-I08) - PORTER J.E.
Incidence trends in cancer of the uterus.
Trans. New. Engl. Obst. Gyn. Soc., I967, 2I, 39-49.

560 (D-57) - PRUDENTE A.
Community programs to control cancer of the cervix.
Rev. Inst. Nac. Cancer (Mex.), I964, I6, 475-484.

56I (D-4I) - PSHENICHNIKOVA A.S.
Our experience in prevention of malignant tumours of female genitals.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou, I962, Unio Inter. contra Cancerum, I963, VOL.I9, n°5, 9I4-9I5.

562 - PUND E.R., AVER BACH S.H.
Preinvasive carcinoma of the cervix uteri.
Jnl. Amer. Med. Assoc., I945, I3I, 960-963.

563 - PUND E.R., NETTLES J.B., CALDWELL J.D., NIEBURGS
"Preinvasive and invasive carcinoma of the cervi uteri. Pathogenesis, detection, differential diagnosis and the pathologic basis of management".
Amer. J. Obst. Gyn., I948, 55, 83I-837.

564 - PUNDEL J.D., MOITZHEIM P., BECKIUS C.
La membrane basale de l'épithélium pavimenteux du vagin et du col utérin. Etude comparative histologique et histochimique.
Gyn. Obst., I967, 66/2, I25-I44.

565 - RAD M., MARCZINKE I., BOYES D.A., EIDLER H.K.
The use of exfoliative vaginal cytology in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, VOL.94,n°4, 465-469.

566 - RAGON , THOMPSON W., DULANEY M.W.
Residual carcinoma in situ of the cervix following cold knife conization.
J. Ank. Med. Soc., I967, 64/2, 69-73.

567 (D-II8c) - RAPHAEL M.
A cancer detection service for working women with a report on the first I.000.
Med. J. Aust., I967, 54 (I)/3, I20-I23.

568a - RAWLS W.E., ADAM E.,
"The possible role of herpes virus type 2 in carcinoma of the cervix".
IOth International Cancer Congress Houston, I970, Abstracts, I38-I39.

568b - RAWLS W.E., TOMKINS W.A.F., FIGUERO A, MELNICK J.R.
Herpes virus type 2. Association with carcinoma of the cervix.
Science, I968, I6I, I255-I256.

569a - REAGAN J.W., HICKS D.J.
"A study of in situ and squamous cell cancer of the uterine cervix".
Cancer, I953, 6, I200-I2I4.

569b - REAGAN J.W., MOORE R.D.
"Morphology of the malignant squamous cell. A study of 6.000 cells derived from squamous cell carcinoma of the uterine cervix".
Amer. J.Path., I952, 28, I05.

570 - REAGAN J.W., SEIDEMANN I.L., SARACUSA Y.
The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix.
Cancer I953, VOL.6, n°2, 22I-235.

57I - REAGAN J.W., HAMONIC M.J.
The cellular pathology in carcinoma in situ. A cytohistopathological correlation.
Cancer, I956, VOL.9, n°2, 385-402.

572 - REAGAN J.W., WENTZ W.B.
"Changes in the mouse cervix antedating induced cancer".
Cancer I959, I2, 263-277.

573 - REAGAN J.W., BELL B.A., NEUMANN J.L., PATTEN S.F., SCOTT R.B.
Dysplasia in the uterine cervix during pregnancy : analytical study of cells.
Acta Cytol., I96I, 5/I, I7-29.

574 - REAGAN J.W., PATTEN S.F.
Dysplasia.
Amer. J. N.Y. Acad. Sci., I962, 97, 768-78I.

575a - REAGAN J.W., SEIDEMANN I.B., PATTEN Jr SF.
Developmental stages of in situ carcinoma in uterine cervix ; an analytical study of the cells.
Acta Cytol., (PHILAD.), I962, 6/6, 538-546.

575b - REAGAN J.W.
Presidential address (of the Americain Society of cytology).
Acta Cytol., I965, 9, 265-267.

576 - REAGAN J.W., LIN F.
An evaluation of the vaginal irrigation technique in the detection of uterine cancer.
Acta Cytol., I967, VOL.II, n°5, 374-382.

577 - REAGAN J.W., WENTZ W.B.
Genesis of carcinoma of the uterine cervix.
Clin. Obst. Gyn., I967, I0/4, 883-92I.

578 - REAMER J.F., KLIONSKY B.L., STORCY B.A., ZIEGLER Z.
Evaluation of the cytologic prediction of histologic diagnosis.
Acta Cytol., I968, VOL.I2, n°4, 274-277.

579a - REID B.L.
Cancer of the cervix uteri ; review of causal factors with an hypothesis as to its origin.
Med. J. Aust., I965, 52 (I)/II, 375-383.

579b - REPOND R.
"Un pays s'attaque au cancer".
Rapport de 8 pages.
Journée Mondiale de la santé.
I970, OMS Genève.

580 - RICHARDSON H.L.
Anatomical distribution of carcinoma "in situ".
Acta Cytol., I962, 6/2, 207-208.

58I - RICHART R.M.
A radioautographic analysis of cellular proliferation in dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I963, VOL.86, n°7, 925-930.

582 - RICHART R.M.
A clinical staining test for the in vivo delimitation of dysplasia and carcinoma in situ.
Amer. J. Obst. Gyn., I963, 86/6, 703-7I2.

583 - RICHART R.M.
Cervical neoplasia in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn., I963, VOL.87, n°4, 474-477.

584 - RICHART R.M., CORFMAN P.A.
Chromosome number and morphology of a human preinvasive neoplasium.
Science, I964, I44, 65-67.

585 - RICHART R.M.
Evaluation of the true false negative rate in cytology.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, 89/6, 723-726.

586 - RICHART R.M.
The correlation of Schiller positive areas on the exposed portion of the cervix with intraepithelial neoplasia.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, 90/5, 697-70I.

587 - RICHART R.M.
The growth characteristics in vitro of normal epithelium, dysplasia, and carcinoma in situ of the uterine cervix.
Cancer Res., I964, 24/4, 662-670.

588 - RICHART R.M.
Colpomicroscopic studies of the distribution of dysplasia and carcinoma in situ of the exposed portion of the human uterine cervix.
Cancer (Philad.), I965, I8/8, 950-954.

589 - RICHART R.M., VAILLANT H.W.
Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis.
Cancer, I965, VOL.I8, n°II, I474-I478.

590 (D-88) - RICHART R.M.
Colpomicroscopic studies of cervical intra epithelial neoplasia.
Cancer, I966, VOL.I9, n°3, 395-405.

591 - RICHART R.M.
Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intra epithelial neoplasia.
Cancer, 1966, VOL.19, nº11, 1635-1638.

592 - RICHART R.M., WILBANKS G.D.
The chromosomes of human intraepithelial neoplasia : report of 14 cases of cervical intraepithelial neoplasia and review.
Cancer Res., 1966, 26/1, 60-74.

593 - RICHART R.M., BARROW B.A.
The intra uterine devime and cervical neoplasi
A prospective study of patients with cervical dysplasia.
J. Amer. Med. Ass.; 1967, 199/11, 153-155.

594 - RICHART R., LERCH V., BRUCE A.
A time lapse cinematographic study in vitro of mitosis in normal human cervical epithelium. Dysplasia, and carcinoma in situ.
J. Nat. Cancer Inst. VOL.39, nº3, 1967, 571-577.

595 - RICHART R.M., SCIARRA J.J.
Treatment of cervical dysplasia by outpatient electrocauterization.
Amer. J. Obst. Gyn., 1968, VOL.101, nº2, 200-205.

596 - RICHART R.M., BARDON B.
A follow-up study of patients with cervical dysplasia.
Amer. J. Obst. Gyn., 1969, 105, 386-391.

597 - RIEPER J.P., MALDONADO H.
Uber die beziehung der epithelgreuze zum sitz des beginnenden portic carcinoms.
Arch. Gynäk., 1965, 200/6, 521-533.

598 - RIEPER J.P.
Estudo morfologico e funcional dos atipios do epistelio do colo uterino.
An. Bras. Gin., 1968,65/4, 207-214.

599a - RIMMER D.M.
The feasibility of automating prescreening of cervical smears on the basis of nuclear size.
J. Obst. Gyn., Brit. Cwlth., 1968, 75/10, 1045-1048.

599b - RIOTTON G., MINVIELLE D., BRUNET A., COURCOL M
FAGNANI F., RHODES A., SUNDARESAN T.K., GRAB B
LOGAN W.P.D., GLADSTONE R., WINKLER A., LUNT R
BANSAL J., PIBOULEAU R., LITSIOS S., RAY D.
MAHLER H., PIOT M.
Workshop OMS-INSERM on cervical cancer screening.
OMS Genève (Publication intérieure), Février 1970.

599c - ROBERT H.
"Vie et moeurs des cancers invasifs du col utérin."
Revue du Praticien, 1967, 17, n°16, 2301-2306.

600 (D-137) - ROBERTSON J.H., CROZIER E.N.
Cervical cancer screening in Northern Ireland.
Ulster. MED., J.,1968, 37/2, 136-145.

601 (D-155) - ROCKEY T.
Cervical cytology in natal : a progress report
S. Afr. Med. J., 1968, 42/31, 807-811.

602 - ROGERS R.S., HUTCISON, WILLIAMS J.
The impact of the suspicious Papanicolaou smear on pregnancy. A study of nationwide attitudes and maternal and perinatal complications.
Amer. J. Obst. Gyn., 1967, 98/4, 488-496.

603 - ROMAN T.N., LATOUR J.P.A.
The effect of early diagnosis on survival statistics in carcinoma of the uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., 1967, 97/6, 739-749.

604 - RONCUZZI R.
Problems in oncological cytology ; the use of oestrogens in atrophic smears.
Quad. Clin. Obst. Gyn., 1963, 1559-64.

605 - ROSZKOWSKI I., KIERSKI J., WIDYK, SZAMBORSKI
Cytotopographic examination of the uterine endocervix.
Acta Cytol. (Balt.), 1967, II/1, 28-31.

606 - ROSENTHAL H.H., HELIWAL L.M.
The epithelial changes in the fetal cervix including the role of the reserve cells.
Amer. J. Obst. Gyn., 1952, 64, 260-270.

607 - ROTKIN I.D.
Relation of adolescent coitus to cervical cancer risk.
J. Amer. Med.Ass., I962, I79/7, 486-49I.

608 - ROTKIN I.D.
"Sexual characteristics of a cervical cancer population
Symposium on Epidemiology of cancer of the cervix.
Amer. J. Publ. Hlth., I967, 57/5, 8I5-829.

609 - ROTKIN I.D.
Adolescent coitus and cervical cancer : associations of related events with increased risk.
Cancer Res., I967, 27/4, 603-6I7.

6I0 - ROTKIN I.D., CAMERON J.R.
Clusters of variables influencing risk of cervical cancer.
Cancer (Philad.), I968, 2I/4, 663-67I.

6IIa - ROUQUETTE C., GUILLOUX A., LE M.
Enregistrement et analyse statistique des cancers de la sphère génitale à l'Institut Gustave Roussy.
Rev. Franç. Gyn. I968, 63/4, I8I-I86.

6IIb - ROUQUETTE C., GUILLOUX A.
Fréquence et répartition des cancers du col utérin.
La revue du Praticien, I967, I7, n°I6, 226I-2268.

6I2 - ROYSTUM I., AVRELIAN L., DAVIS H.
Genital herpes virus findings in relation to cervical neoplasia.
J. Reprod. Med., I970, 4, I09-II4.

6I3 - RUBIN I.C.
"The pathological diagnosis of incipient carcinoma of t uterus".
Amer. J. Obst. Gyn., I9I0, 62, 668-676.

6I4 - RUBIN I.C.
J. Mt Sinaï Hosp., I945, I2, 607-6I5.

6I5 - RUBINSTEIN E.
Vascular insufficiency in premalignant and pre-invasive squamous epithelium.
Acta Radiol., I968, VOL.7, n°4, 289-296.

6I6 - RUTLEDGE C.E., CRISTOPHERSON W.M., PARKER J.E.
"Cervical dysplasia and carcinoma in pregnancy".
Obst. Gyn., I962, I9/3, 35I-354.

6I7 - RYAN T.J., VEVERS I.
Population screening and the irrigation smear.
Acta Cytol., I967, VOL.II, n°2, I37-I38.

6I8 - RYAN T.J.
The analysis of 326.333 cervical smears.
Aust. N.Z. Obst. Gyn., I967, 7/3, I79-I83.

6I9 (D-II8b) - RYAN T.J., BOOTHE J.C.
Mass screening for cervical cancer : five years experience in new south wales.
Med. J. Aust., I967, 54 (II)/II, 485-488.

620 - SABATELLER, SEDLIS A., SALL S., TEHETKOFF V.
Cervical biopsy versus conization.
Cancer (Philad.), I969, 23/3, 663-667.

62I - SABLINSKA B., CIESLAK M.
Multiparity as a factor contributing to the development of cervical carcinoma in young women.
Nowotwory, I967, I7/3, 263-269.

622 - SAKVRABA H.
Diagnosis of cervical cancer with special reference to the value of colposcopy.
Hirosaki Med. J., I967, I9/2, 374-387.

623 - SALL S., OLIVO E.
Mass cytologic screening and the diagnosis of cervical carcinoma in situ.
Cancer, I968, VOL.2I, n°6, II80-II85.

624 (D-I38) - SALL S., PINEDA A., SEDLIS A., STONEM L.
Impact of a cytologic screening program on a gynecologic malignancy service.
Cancer (Philad.), I968, 22/6, II20-II25.

625 - SALL S., STONE M.L.
Carcinoma of the cervix in pregnancy.
IO th International cancer Congress Houston, I970, Abstracts, 546-547.

626 - SALM R.
Superficial intra-uterine spread of intra-epithelial cervical carcinoma.
J. Path., I969, 97, 7I9-23.

627 - SANDRITTER W.
DNA content of tumours cytophotometric measurements.
Europ. J. Cancer, I965, I/3-4, 303-307.

628 - SANNER T., BERSJ QP., KOLLER O., KOLSTAD P., PIHL A.
Technical modifications of the 6 - phosphogluconate deshydrogenase test of the vaginal fluid.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98/6, 800-803.

629 - SANNER T., BENTZEN H., KOLSTAD P.
"The usefulness of the 6 - phosphogluconate deshydrogenase test in screening for gynecological cancer IO th International Cancer Congress Houston, I970, Abstracts 556-557.

630 - SAXON J.B., KAUFMAN R.H., LEVY A.H.
Data analysis for cervical cancer control : developmen of real time computer system.
Acta Cytol, I968, I2/4, 278-287.

63I - SCHAUENSTEIN W.
Histologische untersuching über atypisches plattenepithels an der portio und an der innenfläche der cervix uteri.
Arch. Gynäk., I908, 85, 576-6I6.

632 - SCHIFFER M.A., GREENE H.J., POMERANCE W., MOLTZ A.
Cervical conization for diagnosis and treatment of carcinoma in situ.
Amer. J. Obst. Gyn; I965, 93/6, 889-895.

633 - SCHRODT G.R., FOREMAN C.D.
Methylcholanthrene induced carcinoma of the mouse cervix ; an electron microscope study.
Cancer Res., I965, 25/6, 802-8II.

634 - SCOTT R.B., REAGAN J.
Diagnostic procedures of cervical lesions.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, VOL.93, n°7, I048-I05I.

635 - SCOTT J.W., BRASS P., SECKINGER D.
Colposcopy plus cytology results in I.I00 patients.
Amer. J. Obst. Gyn., I969, I03/7, 925-929.

636 (D-I87) - SCOTT W.J., MUNSICK R.A., STONE R.S.
Carcinoma of the cervix in Americain Indian Women.
Cancer, I969, 23/5, I227-I232.

637 - SEDLIS A., STONE D.F.
Experimental carcinogenesis in pregnant mice : a preliminary report.
Acta Cytol. (Balt.), I965, 9/5, 386-390.

638 - SEDLIS A.
Advances in cytologic screening.
Clin. Obst. Gyn., I969, I2, 303-34.

639 - SHANKLIN D.R., BOSCHANN H.W., DE BRUX J.A., FIDLER H.K GLUCKSMANN A., MASUBUCHI K., REAGAN J.W., VON HAAM E.
Epithelial dysplasia and intraepithelial carcinoma of the uterine cervix.
Lying-in, Jnl of Rep. Med., I968, VOL.I, n°2.

640 - SCHILLER W.
Untersuchungen zut entstehung der geschwulste icolumcarcinom des uterus.

641 - SCHILLER W.
Early diagnosis of carcinoma of the cervix.
Surg. Gyn. Obst., 1933, 56, 210-222.

642 - SCHILLER W.
Pathology of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., 1937, 34, 430-38.

643a - SCHILLER W.
Leukoplakia, leukokeratosis and carcinoma of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., 1938, 35, 17-38.

643b - SCHILLER W.
Surg. Gyn. Obst., 1938, 66, 129.

644 - SCHMITZ H., BENJAMINEL.
"The early histologic diagnosis of carcinoma of the uterine cervix".
J. Amer. Med. Ass. 1934, 103, 808.

645 - SCHOTTLANDER J.E., KERMAUNER F.
Zur kenntnis des uterus karzinomas.
Berlin 1912, S. Karger AG.

646 - SCHREIBER H.
Die kolpophotographisch verfolgte enkwicklung eines mikokarzinom an der portio vaginalis uteri.
Zbl. Gynäk, 1968, 90/10, 349-352.

647 - SCHULLER E.
Et autres auteurs participant à la discussion sur :
"Advantages and disadvantages of radical surgery in the management of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ, 1962.
Acta Cytol., 1962, 170.

648 - SCHULLER E.
Et autres auteurs participant à la discussion :
"May one treat microcarcinoma less radically than the more extensive invasive carcinoma".
Symposium on carcinoma in situ, 1962.
Acta Cytol., 1962, 174-176.

649 - SHCULLER E.
Et autres auteurs participant à la discussion sur :
"Advantages et disadvantages of conservative management of carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ, 1962.
Acta Cytol., 1962, 166-170.

650 - SCHULMAN H., FERGUSON J.H.
Comparaison of the behavior of intraepithelial carcinoma of the cervix in the pregnant and the non pregnant patient.
Amer. J. Obst. Gyn., I962, 84/II, I497-I50I.

65I - SCHULMAN H.
The value of cervical cone biopsies.
Geriatnics, I963, I8/8, 608-6I2.

652 - SEDLIS A.
Cytology screening of prenantal patients in a municipal hospital.
Acta Cytol., I963, VOL.7, n°4, 224-227.

653 - SEIDL S.
Uber dysplasien und karzinoments tehung an der portio vaginalis cancer.
Geburtsh U. Franenheilk, I968, 28/I2, II65-II74.

654 - SHANKLIN D.R.
Epithelial dysplasia and intraepithelial carcinoma of the uterine cervix. An invitational symposium.
Lying-in J. Reprod. Med., I968, I/2, II7-I46.

655 - SHEE M., CHOWDAURY J.R.
Studies of kinetics of RNA synthesis in the sub-cellul organelles of human carçinoma cervix uteri.
Indian J. Cancer, I967, 4/4, 403-408.

656 - SHILLER -VOLKOVA N.N., GOSH T.E., NEVSKAYA E.A.
Cytohistologic parallels in carcinoma in situ and in initial forms of invasive cancer of the cervix uteri.
Vop. Onkol., I964, I0/II, 8-I3.

657 - SHINGLETON H.M., RICHART R.M., WIENER J., SPIRD D.
Human cervical intraepithelial neoplasia. Fine structu of dysplasia and carcinoma in situ.
Cancer Res., I968, 28, 695-706.

658a - SICARD A., MARSAN C.
Atlas de cytologie.
Tome I, Cytologie Gynécologique. Ed. Vania, I962.

658b - SIEGLER E.E.
Microdiagnosis of carcinoma in situ of the uterine cervix. A comparative study of pathologist's diagnoses.
Cancer, I956, 9, 463-469.

659 - SIEGLER E.E.
Microdiagnoses of carcinoma in situ of the uterine cervix ; a comparative study of pathologist's diagnoses.
Cancer I956, 9, 463-469.

660 - SIKORA J., KARKOS J.
Detectibility of cervical cancer in a provincial diagnostic center with particular reference to subjects below 30 years of age.
Pol. Tyg. Lek., I968, 23/52, 2004-2006.

66I - SILCAR E.L., WOODRUFF J.D.
Evaluation of biopsy, cone, hysterectomy sequence in intraepithelial carcinoma of the cervix.
Obst. Gyn., I966, 27/I, 89-97.

662 - SIMM S., KOLTONIAK D.
The cytologic progression from benign to malign changes in a cervical erosion.
Gynaecologia (Basel), I966, I62/I, 48-56.

663 - SIMON J., SZOLNOKI F.
The role of diagnostic conization in the recognition of preclinical cancers of the uterine cervix.
Orvoskepzes, I968, 43/2, I47-I5I.

664 - SINGLETON W.P., RUTLEDGE P.
To cone or not to cone the cervix.
Obst. Gyn.(N.Y.), I968, 3I/3, 430-436.

665 - SIRBU P., MOTOIU V., VREJOIU G., MANOLESCO N.
L'importance de la colposcopie dans le dépistage des dysplasies épithéliales aggravées du col de l'utérus et la conduite thérapeutique.
8ème Congrès International contre le cancer Moscour, I962, Unio Internationalis Contra Cancrum, I963, VOL.I8, n°5, I394-I398.

666 - SKIPPER J.S.
The conservative management of carcinoma in situ. Results I963-4.
Aust. N.Z.J. Obst. Gyn., I966, 6/I, 53-56.

667 (D-I76) - SKOBLYA ES, KORSHUNK Z.
The value of cytologic diagnosis in the recognition of cancer of the uterine cervix in prophylactic examinations.
Vop. Onkol., I969, I5/I, 67-70.

668 - SMIECINSKI W.
The influence of oestrogens on the development of induced uterine cervical carcinoma in mice.
Folia Biol. (Krakow), I967, I5/3, 325-342.

669 - SMITH G.V., PEMBERTON F.A.
"The picture of very early carcinoma of the uterine cervix".
Surg. Gyn. Obst., I934, 59, I-8.

670 - SMITH FOUSHEE J.H., GREISS F.C., LOCK F.R.
Stage IA squamous cell carcinoma of uterine cervix
Amer. J.Obst Gyn., I969, I05, 46-58.

67I - SMITH M.R., FIGGE D.C., BENNINGTON J.L.
The diagnosis of cervical cancer during pregnancy.
Obst. Gyn. (N.Y.), I968, 3I/2, I93-I97.

672 - SOKOLOVSKII R.M.
"Reserve" cells in pseudo-erosion of the cervix uteri
Vop. Onkol., I964, I0/5, 79-84.

673 - SOKOLOVSKY R.M., ZELDOVICH D.R., KOVNATOR B.J.
Trichomonas infestation and intraepithelial changes of the cervix uteri.
Vop. Onkol., I966, I2/3, 37-43.

674 - SOOST H.J., HAGMANN H., ZIEMANN H., LIEBERMEISTER K.
Vergleichende untersuchung zwischen pipetten und direktentnahmemethode zur zytologischen krebsfährtensvche.
Geburtsch U. Franenheilk, I967, 27/6, 632-638.

675 - SPEECHELM R.A., WAYS.
Evaluation of 6 - phosphogluconate deshydrogenase in carcinoma in situ of the cervix.
Aust. N.Z. J., Obst. Gyn., I966, 6/I, 6I-63.

676 - SPREAFICHI F.
Psychological and cultural orientation of the female population of parna in detection of cancer of the uterus.
Quad. Clin. Ostet. Ginec., I968, 23, II77-92.

677 - SPIRGGS A.I., BODDINGTON M.M., CLARKEC M.
Carcinoma in situ of the cervix uteri. Some cytogenet observations.
Lancet, I96I, I/7244, I383-I384.

678 - STARKIEWICZ - TENNER, KOZLIK R., NEIPOLOMSKA W.
Some observations on the development of carcinoma in situ of the cervix.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou I962, Unio Internationalis Contra Cancrum, I963, VOL. n°5, I405-I407.

679 - STAFL A., LINHARTOVA A., DOHNAL V., FRAVENKLIN
The colposcopic pattern of the leukoplakial matrix, o
of the papillary leukoplakial matrix, and the
atypical transitional zone.
Their pathogenesis.
Arch. Gynäk, I967, 204/4, 2I2-227.

680 (D-I09) - STAMLER J., FIELDS C., ANDELMAN S.L.
The dimensions of the problem : mortality and
morbidity from cancer of the cervix.
Symposium on epidemiology of cancer of the cervix.
Amer. J. Publ. Hlth., I967, 57/5, 79I-803.

68I - STARKIEWICZ - TENNER H., NIEPOLOMKA W., KOZLIK R.
Pre invasive carcinoma of the cervix.
Nowotwony, I962, I2/4, 309-3I6.

682 - STOLL P.
Le diagnostic précoce du cancer génital chez la femme.
Rev. Franç. Gyn. Obst., I960, I, 35-5I.

683 - STERN E., NEELY P.M.
Carcinoma and dysplasia of the cervix : a comparison
of rates for new and returning populations.
Acta Cytol., I963, VOL.7, n°6, 357-36I.

684 - STERN E., NEELY P.M.
Dysplasia of the uterine cervix. Incidence of
regression, recurrence and cancer.
Cancer, I964, VOL.I7, n°4, 508-5I3.

685 - STERN E., LACHENBRUCH P.A., DIXON W.J.
Cancer of the uterine cervix. A biometric approach
to etiology.
Cancer, I967, VOL.20, n°2, I90-20I.

686 - STEVENSON C.S., SCIPIADES E.
Non invasive potential carcinoma of the cervix.
Surg. Gyn. Obst., I938, 66, 822-835.

687 - STODDARD L.D.
"The problem of carcinoma in situ with reference to the
human cervix uteri.
In Mc Manus JFA Ed.
Progress in Fundamental Medecine. Philadelphia
Leadfebiger, I952.

688 - STONE W.H.
Precancerous changes in the uterus.
Surg. Gyn. Obst., I9I6, 23, 248-26I.

689 (D-49a) - SULLIVAN J.J.,
Discussion ; Incidence of carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I83-I87.

690 - SUPPI G.
Diagnostic problems of incipient epitheliome of the cervix uteri in pregnancy.
Ann. Ostet. Ginec., I966, 88/I, I33-48.

691 - SVINDLER E.A., LEIBMAN
Treatment of cancer in situ of the cervix uteri.
Vop. Onkol., I967, I3/7, 39-44.

692 - SVINDLER E.A.
Estimation of the results of luminescent cytologic investigations of surface scrapings from the uterine cervix.
Vop. Onkol., I969, I5/I, 2I-26.

693 - TRAUT H.F., PAPANICOLAOU G.N.
"Vaginal smear changes in endometrical hyperplasia and in cervical keratosis".
Anat. Rec. I942, 82, 478.

694 - TAKEUCHI A., Mc KAY D.G.
A study of the area of the cervix involved by carcinoma in situ and anaplasia (atypical hyperplasia
Obst. Gyn., I960, VOL.I5, nº2, I34-I45.

695 - TAVARES de LIMA M.L.M.
Carcinoma pre-invasivo do colo de utero. Estudo histopatologico.
Folia Clin. Biol. S. Paulo, I964, 33/2, 53-II6.

696 - TAYLOR H.C., GUYER A.B.
"A seven year history in early cervical cancer".
Amer. J. Obst. Gyn., I946, 52, 45I-455.

697 - TELINDE RW, GALVIN G.
The minimal histological changes in biopsies to justifis a diagnosis of cervical cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I944, VOL.48, 774-794, 794-797.

698 - TELINDE RW.
Carcinoma in situ of the uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I952, 64, 828.

699 - TENORIO F.
Evaluation of cytology punch biopsy and cone biopsy in the diagnosis of earlu cancer of the cervix uteri
IOth International C ncer Congress Houston, I970, Abstracts 559.

700 - TERRILL B.S., KANTOR H.
A correlated study of carcinoma in situ.
Sth. Med. J., I964, 57/8, 883-885.

70I - TERRIS M., WILSON F., SMITH H., SPRUNG E., NELSON Jr H.
"The relationship of coitus to carcinoma of the cervix".
Symposium on epidemiology of cancer of the cervix.
Amer. J. Publ. Hlth., I967, 57/5, 840-848.

702 - TERZANO G.
Définition de la cellule dyskaryotique.
Acta Cytol., I, 29, I957.

703 - THIERY M.
Cancer expérimental du col de l'utérus.
Rev. Franç. Gyn. Obst., I963, 58, 445-60.

704 - THIERY M., VAN GIJSEGEM M.
Species and strain differences in the susceptibility of the cervico vaginal squamous epithelium to 3,4 benzo pyrene.
Brit. J. Cancer, I965, I9/2, 4I8-429.

705 - THOMISON J.B., TOSH R.H., JUNG W.F., PRESTOW W.H.
The role of punch biopsy and cervical smear in the diagnosis and treatment of cervical carcinoma in situ.
Sth. Med. J. (Bgham Ala), I967, 58/I, 79-8I.

706 - THOMS G.
The role of radioactive phosphorus in the investigation of cervical lesions.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn., I966; 6/I, 40-4I.

707 - THONTON W.N., FOX CH., SMITH D.Z.
"The relationship of the squamocolumnar junction and the endocervical glands to the site of origin of carcinoma of the cervix".
Amer. J. Obst. Gyn., I959, 78/5, I060-I073.

708 - THORARINSSON A., JENSSON O., BJARNASON O.
A mass survey of the incidence of cervical carcinoma.
Nord Med., I967, 78/49, I608-I6II.

709 - TIMONEN S. MEYER B.
Correlation between colposcopy, cytology and histology.
Ann. Chir. Gynaec. Fenn., I963, 52/3, 338-350.

7I0 - TIMONEN S., KAURANIEMI T.
Cervical cytograms in pre-malignant and malignant lesion
A comparative study of cytologic and histologic specimens.
Acta Cytol., I967, VOL.II, n°I, 22-24.

7II - TIMONEN S., MEYER B.
Colposcopic and cytological diagnosis of cervical cancer and premalignant lesions.
Ann. Chir. Gynaec. Obst., I967, 56, Suppl.I58, I7 pages

7I2 - TITKIN K.D.
On the morphology and classification of cancer in situ of the cervix uteri developing on the basis of ectopia.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou I962, Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9, n°5, I377-I378.

7I3 - TOPEK N.H.
Surgical treatment of carcinoma in situ of the cervix.
Clin. Obst. Gyn., I967, I0/4, 853-870.

7I4a (D-I6I) - TORTOVA M.
Expérience de la clinique gynécologique de l'Université de Ferrare dans le dépistage du cancer de l'utérus.
Ier Symposium International. Dépistage du cancer, Spa, I968, Masson 9I-95.

7I4b (D-I62) - FASSIN Y.
Aperçu des résultats de l'activité de la clinique de dépistage de l'Institut J. Bordet.
Ier Symposium International . Dépistage du cancer, Spa I968, Masson 678-687.

7I5 (D-I50) - TOW SIANG HWA, TAN CHENG
The prevention of invasive cancer of the uterine cervix.
Singapore Med. J., I968, 9/3, 206-2I0.

7I6 - TANKA U., SKODA V., NOVOTNA J.
Der einfluss der amputation und der konization der portio vaginalis uteri auf die fertilitat und den schwargerschaft sverlauf.
Geburtsch U. Franenheilk, I968, 28/II, IOII-IOI8.

7I7 - TRUMBULL M.L.
A role for frozen sections in carcinoma in situ of the cervix.
Surg. Gyn. Obst., I962, II5/I, I08-42.

7I8 - TSAKIRIS - COUTIFARIS L.
Cytological criteria of the intra epithelial (in situ) carcinoma of the uterine cervix.
Acta Cytol. (Balt.), I967, II/I, 25-27.

7I9 - TWEEDDALE D.N., RODDICK Jr J.W.
Histologic types of squamous cell carcinoma in situ of the dervix.
Obst. Gyn.,(N.Y.), I969, 33/I, 35-40.

720 - TYAGI S.P., TIAGI G.K., PRADHAN S.
ABO blood groups in relation to cancer cervix.
Indian J. Med. Sci., I967, 2I/9, 6II-6I5.

72I - UEI Y.
Mass screening of uterine cancer from the aspect of cytodiagnosis.
Jap. J. Cancer Clin., I970, I6, I80-I85.

722 - UHLMANN G.
Diagnosis and therapy of carcinoma in situ as practised in the department of gynecology and obstetrics of the university hospital in Hambourg.
8ème Congrès International contre le Cancer, Moscou I962, Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9, n°5, I408-I4II.

723 - ULLERY J.C., BOUTSELIS J.G., BOTSCHNER A.C.
Microinvasive carcinoma of the cervix.
Obst. Gyn., I965, 26/6, 866-875.

724 (D-I78) - VACHA
Results of mass screening for uterine precancerous conditions in Czechoslovakia during I953-I967.
Sborn Ved. Praci Lek Fak Hradci, Kralové Univ. I969, I2, 557-66.

725 - VAILLANT H.W., RICHART R.M.
An appraisal of the electronic particle counter as a screening technic for cervical neoplasia.
Amer. J. Clin. Path., I966, VOL.45, n°2, I72-I79.

726 (D-I53) - VAILLANT H.W., CUMMINS T.M., RICHART R.M.
An island -wide screening program for cervical neoplasia in Barbados.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, IOI/7, 943-946.

727 - VALERI V., CRUZ A.R., BRANAO H.J.S., LISON J.
Relationship between cell nuclear volume and deoxyribonucleic acid of cells of normal epithelium, of carcinoma in situ and of invasive carcinoma of the uterine cervix.
Acta Cytol. (Balt.), I967, II/6, 488-496.

728 - VAN DEN BOSCH J.T.M.
The value of cytologic control in the treatment of carcinoma in situ of the cervix uteri.
Thèse (Utrecht) I968, 2I6 pages.

729a - VARANGOT J.
Cancer du col de l'utérus : Stade cancer in situ.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Tome Gynécologie, I967, 7, 597 A IO.

729b - VARANGOT JL, NUOVO V., VASSY S.
Recherches sur le diagnostic des cancers génitaux féminins par les frottis cervico-vaginaux.
Gynec. Obst., I952, 5I/5, 426-439.

730 - VARANGOT J., CHEVALLIER G., PARENT B.
L'épithélioma in situ du col utérin . Etude de I28 cas.
Presse Med., I968, 76/47, 22I5-22I8.

73I - VARGA A.
Prognostic accuracy of cervical cone biopsy in determination of the management of carcinoma in situ.
Amer. J. Obst. Gyn., I964, 90/7(I), 957-960.

732 - VARGA A.
The relationship of cervical dysplasia to in situ and invasive carcinoma of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, VOL.95, n°6, 759-762.

733 - VIKSHRAYTIS C.Y.
Colposcopy and colpophotographes in the detection and evaluation of treatments of precancerous lesions and carcinoma of the cervix uteri.
VOP. Onkol., I965, II/I, 53-58.

734 - VILLASANTA V., DURKAN J.P.
Indications and complications of cold conization of the cervix. Observations on 200 consecutive cases.
Obst. Gyn., I966, 27/5, 7I7-723.

735 - VILLASANTA V.
Malignant potential of cervical dysplasia : Diagnosis and treatment.
Sth. Med. J., I968, 6I/I0, I0I8-I022.

736 - VIRKKUNEN E., SALOHEIMO A., KAURANIEMI T., VALANNE K.
Mass screening for cancer combined with postpartum follow-up examination of the mothers.
SUOM. LAAK L., I966, 2I/4, I227-I23I.

737 - VINOKUR M.L., SAVINOVA V.F., GOSH T.E.
The clinical picture and diagnosis of intra-epithelial and initial first stage carcinoma of the uterine cervix.
Akush . I. Ginek., I964, 4, 33-38.

738 - VLADIMIROVA V.S.
Colpomicroscopy in the early diagnosis of cervical cancer.
Vop. Onkol., I965, II/9, 8-I2.

739 - VOLFSON N.I., GRINVALD V.A.
Tumor induction in the cervix uteri.
Vop. Onkol., I968, I4/2, 93.

740 - VOLFSON N.I.
Precancerous changes of the cervical uterine and vaginal epithelium of the mouse in intravaginal administration of plastic sponge.
Byull. Eksp. Biol. Med., I969, 67/4, 9I-95.

74I - VON HAAM E., SCARPELLI D.G.
Experimental carcinoma of the cervix. Comparative cytologic and histologic study.
Cancer Res., I955, VOL.I5, 449.

742 - VON HAAM E.
Experimental carcinoma in situ (animal experiments).
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I57-I59.

743 - VON HAAM E., MILLER E.M.
Incidence of carcinoma in situ.
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I80-I8I.

744 - VOORS A.W.
Interaction between geographic and age proximity in cervical carcinoma.
Amer. J. Epidem., I967, 85/3, 387-394.

745 - VORHEER H.
Zur frage der erkennung von gynäkologischen carcinomen durch enzym-tests (Glucose 6 Phosphat).
Arch. Gynaëk., I965, 202, 464.

746 - WAGNER D.
Derwest des dyskariosebegriffes für di cytologische differenzierung von vor und frühstadien des collum. Carcinoms.
Gynaecologia (Basel)., I966, I6I/3, 232-240.

747 - WAGNER D.
Differtial - zytologische untersuchungen zum spontanverhalten von atypischem portivepithel.
Geburtsh U. Franenheilk, I968, 28/5, 445-453.

748 - WAHI P.N., KEHAR V., MALI S., MISRA G.D.
Histopathogenesis of carcinoma in situ of the uterine cervix.
Bull. Wld. Hlth. Org., I962, 26/5, 66I-674.

749 - WAHI P.N., USHA KEHAR, MALI S., BANSAL O.P.
Intra-epithelial carcinoma of the uterine cervix.
8ème Congrès Internantional contre le Cancer, Moscou I962, Unio Internationalis contra Cancrum, I963, VOL.I9, n°5, I379-I383.

750 - WAKONIG-WAARTAGA R., KIRKLAND J.A.
A correlated chromosomal and histopathological study of the invasive lesions of the cervix.
Cancer, I965, I8, IIOI-III2.

75I - WAKONIG -VAARTAJA R., HUGUES D.T,
Chromosomal anomalies in dysplasia, carcinoma in situ and carcinoma of cervix uteri.
Lancet, I965, 2, 756-759.

752 - WAKONIG - VAARTAGA T.
Chromosoms in precancerous lesions and in carcinoma of the uterine cervix.
Bull. N.Y. Acad. Med., I969, 45/I, 22-38.

753 - WALDEYER H.
Die entwicklung der carcinome.
Arch. Path. Anat., I867, 4I, 470-523.

754a - WALDEYER H.
Die entwicklung der carcinome.
Arch. Path. Anat. I872, 55, 67-I58.

754b - WALZ W.
Colpomicroscopy of carcinoma in situ.
Acta cytologica, I96I, 5/6, 4I2-4I5.

755 - WARREN J.W., DOCKERTY M.B., WILSON R.B., WELCH J.S.
Basement membrane in the uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I966, 95/I, 623-30.

756 - WARONSKI W., ZANRYS F.
Cytochemical analyses of oxyreductases in vaginal smears taken from women with pavement cell carcinoma of the uterine cervix.
Gynaecologia (Basel), I967, I64/6, 355-366.

757 - WATERHOUSE J.A.H.,
Carcinoma of the cervix as an index of sexual mores ?
IOth International Cancer Congress Houston, I970, Abstracts, 94-95.

758 - WATSON A.A.
Correlation between sponge biopsies and uterine cervical smears.
Lancet I966, I/7444, 957-958.

759 - WATTEVILLE H. de, GEISENDORF W., DANON L.
Le diagnostique précoce du cancer du col et son traitement au stade non invasif .
Ier rapport, I5ème Congrès de la Fédération des Sociétés de gynécologie et d'obstétrique de langue française, Alger, I952., I02-I08.

760 - WAY S.
Microinvasive carcinoma of the cervix.
Acta Cytol., I964, 8/I, I4-I5.

76I - WAY S., HENNIGAN M., WRIGHT V.C.
Some experiences with pre-invasive and micro-invasive carcinoma of the cervix.
J. Obst. Gyn., Brit. Cwlth., I968, VOL.75, n°6, 593-602.

762 - WEENES L.R., ELSTON J.H., GALLIVAN W.
Ten year study of carcinoma in situ.
J. Nat. Med. Ass. (N.Y.), I962, 54I6, 662-668.

763 - WEID (Editeur).
Proceedings of the International committee on histological terminology for lesions of the uterine cervix.
Irst Int. Congress of Exfoliative Cytology, Philadelphia, I962, 296-297.

764 - WELLS A.H., KINDEL D.W., HELWIG K.L., MICHAELIS D.L., GOLDSHMIDT V.G.
Smears from the cervix. Cancer cell detection.
Minn., Med., I968, 5I/I, 25-29.

765 - WESPI H.
Early carcinoma of the uterine cervix : pathogenesis and detection.
English translation by M. Schiller, New York Grume and Stratton Ine, I949.

766 - WESPI H.
Alterverteilung und latenzzeit beim portio karzinom.
Gynaecolo., I952, I33, I69-I78.

767 - WIDY K., KIERSKI J.
Succinic, lactic and glucose 6 - phosphate deshydrogenase in precancerous and cancerous stages in the uterine cervix.
Acta Cytol. (Balt.), I967, II/3, 23I-235.

768 - WIDY WIRSKI F.
"Méthode simple de dépistage précoce d'états précancéreux du col de l'utérus".
Ier symposium international sur le dépistage du cancer, Spa, I968, Masson.

769a - WIED G.L., LEGORETTA G., MOHR D., RAUZY A.
Cytology of invasive cervical carcinoma and carcinoma in situ.
Amer. N.Y. Acad. Sci., I962, 97, 759-766.

769b - WIED G.L. (ed.)
Proceedings of the first international Congress of exfoliative cytology.
J.B. Lippincott, I962, (Philadelphia).

770a - WIED G.L., MANGLANO J.I.
A comparative study of the Papanicolaou technic and the acridine-orange fluorescence method.
Acta Cytol. (Philad.), I962, 6/6, 554-568.

770b - WIED G.L.
The meaning of class III of the Papanicolaou classification of specimens from the female genital tract.
Acta Cytol., I964, 8, 99-I0I.

771 - WIED G.L.
Comparative quantitative DNA - measurements on feulgen-stained cervical epithelial cells.
Acta Cytol. (Balt.) I966, I0/I, 3I-37.

772 - WIED G.L., BARTELS P.H., BAHR G.F., OLDFIELD D.G.
Taxonomic intra cellular analytic system (TICAS) for cell indentification.
Acta Cytol. (Balt.), I968, I2/3, I80-204.

773 - WIELD G.L., BAHR G.F.
Cancer cell identification by computer (program TICAS)
I0th International Cancer Congress Houston I970,
Abstracts, 56I.

774 - WIELENGA G., OLD J.W., VON HAAME E.
Squamous carcinoma in situ of the uterine cervix.
Topography and clinical correlations.
Cancer (Philad.), I965, I8/I2, I6I2-I62I.

775 - WIERDIS T., GAMBOTTO C.
Histo-morphological aspects of microscopical invasion by cervical carcinoma.
Clin. Ginec., I963, 5/2, I03-II8.

776 - WILBANKS G.D., RICHART R.M., TERNER J.Y.
DNA content of cervical intraepithelial neoplasia studied by two wave length feulgen cytophotometry.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98/6, 792-799.

777 - WILBANKS G.D., IKOMI E., PRADO R., RICHART R.M.
An evaluation of a one-slide cervical cytology method for the detection of cervical intraepithelial neoplasia.
Acta Cytol., 1968, 12/2, 157-158.

778 - WILBANKS G.D., KAUFMANN L.A.
"The natural history of dysplasia of the human uterine cervix : A study of 3.000 patients.
10th International Cancer Congress Houston 1970, Abstracts, 557.

779 - WILDS P.L.
Is colposcopy pratical ? A 2 year appraisal.
Obst. Gyn., 1962, 20/5, 645-650.

780 - WILLIANS J.
Cancer of the uterus. Harveian lectures for 1886.
London, H.K. Lewis 1888.

781 - WILLIANS T.J., TURNBULL K.E.
Carcinoma in situ and pregnancy.
Obst. Gyn., 1964, 24/6, 857-864.

782 - WILLIANSON H.O., HESTER L.L., PRATT-THOMAS H.R., Mc IVER F.A., CLARK A.
Clinical significance of cervical dyskaryosis.
Amer. J. Obst. Gyn., 1964, VOL.88, n°8, 1029-1038.

783 - WILLIGHAGEN R.G.J., THIERY M.
Enzyme dedifferentiation in experimentally-induced carcinoma of the uterine cervix.
Acta Cytol. (Balt.), 1966, 10/2, 93-98.

784 - WOODRUFF J.D., MATTINGLY R.F.
Epithelial changes preceding spinal cell carcinoma of the cervix uteri.
Amer. J. Obst. Gyn., 1959, VOL.77, n°5, 977-989.

785 - WORTH A.J., BOYES D.A., FIDLER H.K.
The acceptance of the cervical cytology screening programme in the Province of British Columbia.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth., 1967, 74/4, 479-486.

786 - YANG Y.H., CAMPBELL J.S.
Evolution of dysplasia of the uterine cervix and vagina induced by low dosages of carcinogen in mice.
Obst. Gyn., 1965, 26/1, 91-100.

787 - YOKOYAMA Y.
A review of uterine cancer screening.
Acta Obst. Gyn. Jap., I969, I6, 269-74.

788 - YOUNES MS., STEELE H.V., ROBERTSON E.N., BENSCOME S.A.
Correlative light and E.M. study of the basement membrane of the human cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I965, 92, I63-I7I.

789 - YOUNGE P.A.
"Preinvasive carcinoma of the cervix".
Arch. Path., I939, 27, 804.

790 - YOUNGE P.A., HERTIG A.T., ARMSTRONG D.
A study of I35 cases of cancer in situ of the cervix at the free hospital for women.
Amer. J. Obst. Gyn., I949, VOL.58, 867-895.

79I - YOUNGE P.A.
"The conservative treatment of carcinoma in situ of the cervix."
Proceedings of the 3rd National Cancer Philadelphia Lippincott Conférence, I957, 682-692.

792 - YOUNGE P.A.
The natural history of carcinoma in situ of the cervix uteri.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., I965, 72/I, 9-I2.

793 - YVLER, O'CONNOR D.
Come biopsy of the cervix. A new technique.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., I964, 7I/5, 696-700.

794 - ZACUTTI A., TURCHETTI G.
The cervical uptake of P32 in the diagnosis of cervical cancer.
Arch. Ostet. Ginec., I96I, 66/6, 657-680.

795 - ZILAHI Z., NEMES J., BIKKAL A.
Follow-up study of cervical epithelial atypia of pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynec., I967, 98/8, II54.

796 - ZINSER H.K.
"Tissue culture and carcinoma in situ".
Symposium on carcinoma in situ.
Acta Cytol., I962, I59-I60.

797 - ZINSER H.K., MEISSNER H., BOTZELEN H.P.
Diagnostic and therapeutic considerations regarding 403 cases of carcinoma of the cervix in early stages.
Geburtsh U. Franenheilk I963, 23/4, 321-342.

798 - ZINSER H.K.
Zur begriftsbestimmung der dyskaryose.
Gynaecologia (Basel), I966, I6I/3, 22I-223.

799 - ZINSER H.K.
Colposcopy of carcinoma "in situ".
Acta Cytol., I96I, 5/6, 406-407.

800 - WIED G.L. ,BRET A.J. , BURGHARDT E.,
CRISTOPHERSON W.M. , DE BRUX J.A. ,
GORDON H. ,GREENE R.R. ,KOSS L.G. ,
MEISELS A.,MELAMED M.R. ,NAVRATIL E. ,
SAWAYA G.A. ,ULLERY J.C. ,VON HAAM E.,
WACHTEL E.
Epithelial abnormalities on the ectocervix
during pregnancy.
Jnl Reprod. Med.,1970,4/1 ,1-37

B I B L I O G R A P H I E

CONCERNANT LES CAMPAGNES DE DEPISTAGE

D.Ia - KRAUSHAAR O.F., BRADBURRY J.T., BROWN W.E. :
Vaginal smear in cytologic screening.
Am. J. Obst. Gynèc. 1949, 58, 447-456.

D.Ib - NATIONAL CANCER INSTITUTE
Cancer illness in 10 Urban Areas of the United States
Cancer Morbidity Series.
Reports I - 10, 1950 - 1952
Washington D.C. US Govmt Printing Office 1952.

D.Ic - SCHIER J., DAY E., DURFLE G.R.
Intraepithelial Carcinoma of the Cervix. A cytohistological and clinical study.
Cancer : 1952, 5, 315-23.

D.Id - AYRE J.E.
Frequency of early ca cer of the cervix. Results of cytologic screening in the private physiciants office.
Obst. Gyn. 1954, 3, 111-118.

D. 2 - GRISWOLD M.H., WILDER C.S., CUTLER S.J., POLLACK E.S.
Cancer in Connecticut 1935-1951 Hartford.
Connecticut State Department of Health : 1955.

D. 3 - MARTIN P.L., HIFFINS L.W., SLATE T.A., DESANTO D.
A five year community study of papanicolaon screening for cervical cancer.
WESTERN J. Surg. 1955, 63, 223-31.

D.4a - ERICKS N C.C.
Population screening for uterine cancer by vaginal cytology - Preliminary summary of results of first examination of 108.000 women and second testing of 33.000 women.
Jnm. Amer. Med. Ass., 1956, 162, 167-73.

D.4b - DUNN J.E.
Preliminary findings of the Memphis-Shelby County uterine cancer study and their interpretation.
Am. J. Pub. Health 1958, 48, 861-73.

D.4c - DUNN JR.
Finding for uterine cancer from one or more cytologic examination of 33.750 women.
J. Nat. Cancer Inst. I959, 23, 507-527.

D.4d - KAISER R.F.
Initial effects of community-wide cytologic screening on clinical stage of cervical cancer detection in entite community. Results of Memphis - Shelby County tenn study.
J. Nat. Cancer Inst. I960, 25, 863.

D.5 - ZIMMER E.G., HAESZEL W.
Cancer in Iowa.
Washington D.C. US Government Printing Office I956.

D.6 - DOUGHERTY C.M., HITT H.L., TOLBERT C.M.
Carcinoma of the cervix among residents of East Baton Rouge Parish. Influence of selected factors on morbidity.
J. Louisiana State M.Soc. I957, I09, 287-92

D.7 (5I6) - NEIBURGS H.E., BROOKLYN N.J., STERGUS I., STEPHENSON E.M. HASKIN BL.
Mass screening of the total female population of a country for cancer cervix.
J,Amer. med. ass. I957, I64, I546-I55I

D.8 - BERGGREN O.G.A.
Demographic studies of carcinoma of the uterine cervix in Sweden
Acta Radiol. Suppl. I45,I957.

D.9 - GERHARDT P.R.
D.9 b (D.9) I956 Annual report.
(D.9b)I958 Annual report.
New York State, Dpt of Health - Albany N.Y.
Bureau of cancer control.

D.IO (463) - Mc KAY D.G., TERJANIAN B., POSCHYACHINDA D, YOUNGE P.A., HERTIG A.T.
Clinical and pathological significance of anaplasia (a typical hyperplasia) of the cervix uteri.
Obstet. and Gynéc. I959, I3/I, 2-2I

D.II - HAENSZEL X., HILLHOUSE M.
Uterine-cancer morbidity in New York City and its relation to the pattern of regional variation within the United States.
J. Nat. Cancer Inst. I959, 22, II57-8I.

D.I2 - DUNN JE.
Finding for uterine cancer from one or more cytologic examinations of 33.750 women.
J. Nat. Cancer Inst. I959, 23, 507-527.

D.I3 - PEDERSEN E., MAGNUS K.
Cancer registration in Norway Oslo, Gundersen, I959.

D.I4 - DUNN J.E.
The epidemiologic aspects of cervical carcinoma as revealed by cytologic study.
J. Internat. Coll. Surgeons I960, 34, 720.

D.I5 - KAISER R.F.
Uterine Cytology.
A preliminary summary of the results of cytological examinations on 600.000 women indicates the efficiency of widespread use of cytology to detect cancer of various organs.
Publ. Health Rep. (Wash), I960, 75, 423.

D.I7 - PARKER R.T.
Intraepithelial cancer of the cervix.
Amer. J. Obst. Gyn.,I960, 80, 693-7I0.

D.I8 (558) - POLAHOVSKY K.
Precancer of the cervix uteri and the dynamics of its development.
Vop. Onkol. I960, 6/7, 75-78.

D.I9 - PEREYRA A.J.
The relationship of sexual activity to cervical cancer
Obst. Gyn. I96I, I7, I54-I59.

D.20 - FERGUSON J.H.
Positive cancer smears in teenage girls.
J. Amer. Med. Ass. I96I, I78, 365-368.

D.2Ia - MILLER E.M., VON HAAM E.
A comparaison of the vaginal aspiration and cervical scraping techniques in the screening process for uterine cancer.
Acta cytol (Philad), I96I,5, 2I4-2I6.

D.2Ib - VON HAAM E.
A comparative study of the accuracy of cancer cell detection by cytological methods.
Acta cytol. (Philad.) I962, 6, 508-5I8.

D.22a - SELIGER O.
Results in the early diagnosis of genital carcinoma in Vienna screening clinics for "well" women with reference to colposcopy and cytodiagnosis.
Krebsarzt, I96I, I6, II9-I25.

D.22b - SELIGER O.
Report on results of gynecological examinations in Vienna screening clinics for "well"women.
Krebsarzt, I962, I7, 295-307.

D.23a - ROBERTSON L.S.
Exfoliative cytology cell examination : a pilot examination.
S. Afr. Med. J. I96I, 35, 86I.

D.23b - BLOOMBERG H.
Exfoliative cytology, cell examination for uterine cancer Brakpan pilot experiment.
S. Afr. J Obst. gyn. I965, 3, 36-38.

D.24 - SEREBROV A.I.
Cytological diagnosis of cancer of the cervix uteri in Leningrad.
WHO document EVRO,I962, 222/5.

D.25 - Mc LAREN H.C.
Exfoliative cytology in the United Kingdom.
WHO document, EVRO, I962, 222/I.

D.26a - KOTTMEIER J.L.
The use of cytology in Sweden.
WHO Document, EVRO,I962, 222/4.

D.26b - HASHELL M.
The organization of the detection of preclinical cancer of the uterine cervix in Sweden.
Second international congress of exfoliatiative cytology, Paris I962.

D.27a - EKER R.
Screening with reference to asymptomatic diseases detected during mass screening for mammary cancer and carcinoma of cervix uteri.
T. Norske Laegeforen, I962, 82, 602-608.

D.27b - MESSELT O.T.
Cytological examination.
T. Norske Laegeforen, I962, 82, 609-6II.

D.27c - MESSELT O.T., HOEGK
Mass screening for cancer and precancerous conditions of the cervix uteri.
Second international congress of exfoliative cytology Paris I962.

D.28a - NICHOLET J., VIELLARD J.
Rôle de l'action sanitaire et sociale de la caisse primaire centrale de sécurité sociale dans le dépistage systématique des cancers gynécologiques.
Second international congress of exfoliative cytology, Paris I962.

D.28b (I99) - FRUHLING G.L., PHILIPPE E. RENAUD R.
Les epitheliomas intraepithéliaux pavimenteux du col utérin.
Signification et devenir : 487.
Annales Ana.Path. Octobre I962, 7, n°4, 490.

D.29a - DAVIS H.J.
The irrigation smear, accuracy in detection of cervical cancer.
Acta Cytol. (Philad), I962,6, 459-467.

D.29b - KOCH F.,NIELSEN J.
The use of exfoliative cytology in Denmark.
WHO document, EVRO, I962, 222/6.

D.29c - KOCH F., STAKEMAN G.
The irrigation smear, accuracy in gynecologic cancer detection.
Dan. Med. Bill. I962, 9 , I27-I3I.

D.30 - GROSS K.
The present situation of exfoliative cytology in Czechoslovakia.
WHO document, EVRO, I962, 222/2.

D.3I - FERBER B., HANDY V.H., GERHARDT P.R., SOLOMOW M.
Cancer in New York State. Exclusive of New York City. I94I-I950.
Bureau of cancer control, New York State Dept of hlth Albany N.Y. I962.

D.32 - GUSBERG S.B., MARSHALL D.
Intraepithelial carcinoma of the cervix. A clinical appraisal.
Obst. Gyn. 1962,I9, 7I3-720.

D.33a - CRISTOPHERSON W.M., PARKER J.E., DRYE J.C.
Cytologic screening in Jefferson County, Kentucky.
J. Amer. Med. Ass., I962,I82, I79-I82.

D.33b (435) - LUNDIN F.E., CRISTOPHERSON W.M., MENDEZ W.M., PARKER J.E.
Morbidity from cervical cancer, effects of cervical cytology and socio economic status.
J. Nat. Cancer Inst. I965,35, I0I5.

D.33c - BURNS E.L., HALLAND E.C., GORSKY T.W.
Evaluation of procedure for the detection of cancer of the uterus.
Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Path. I962.

D.33d - GRAHAM J.B.
Characteristics of women with various gynecologic cancer.
Obst. Gyn. I964, 233, I76-I8I.

D.34a - BIVENS M.D.
Carcinoma of the cervix in the Indians of the South west.
Amer. J. Obst. Gyn. I962, 83, I203.

D.34b - BIVENS M.D., FLEETWOOD H.O.
A I0 years survey of cervical carcinoma in Indians of the South west.
Obst., Gyn. I960, 32, II-I6.

D.35a (84) - BOYES D.A., FIDLER H.K., LOCK D.R.
Significance of in situ carcinoma of the uterine cervix
Brit. Med. J. 27 janv. I962, 203-205.

D.35b - BOYES D.A.
The cytology screening program in British Columbia.
Second international Congress of exfoliative cytology
Paris I962.

D.35c - BOYES D.A., FIDLER H.K.
Cervical cancer control program in British Columbia
Amer. J. Obst. Gyn. I963, 85, 328-33I.

D.35d - BOYES D.A., FIDLER H.K.
Results of cytologic screening in British Columbia
Amer. J. Obst. Gyn. I963, 85, 328-33I.

D.35e - BRYAN F.E., BOYES D.A., FIDLER H.K.
The influence of a cytological screening program upon the incidence of invasive squamous cell carcinoma of the cervix in British Columbia.
Amer. J. Obst. Gyn. I964, 88, 898-906.

D.35f - FIDLER H.K.
The cytology program in British Columbia. An evaluation of the effectiveness of cytology in the diagnosis of cancer and its application to detection of carcinoma of the cervix.
Canad. Med. Ass. J. I962, 86, 779-784, 823-830.

D.35g - FIDLER H.K., BOYES D.A.
The cytology program in British Columbia.
Canad. J. Publ. Hlth. I965, 56, I09-II2.

D.35h (I82) - FIDLER H.K., BOYES D.A., WORTH A.J.
Cervical cancer detection in British Columbia.
A progress report.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. I968, 75/4, 392-404.

D.35i - REDWICK D.H.G.
Statistical methods in a screening programme for cancer.
Canad. J. Publ. Hlth. I969, 60, 267-278.

D.35j - BROSSEAU - NEWEI
Cytologic screening in Montreal.
UN. Med. Canad. I962, 9I, I279-I28I.

D.36 (385) - KOSS L.G., STEWART F.W.
Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. A long-term prospective study.
Cancer, I963, I6, II60-I2II.

D.37a - SCHENHAVER E.H., BAHNER D.K.
Positive cytology registry a I5 year experience.
Amer. J. Obst. Gyn. I963, 86, 937-94I.

D.37b (28) - ASHE J.R. ABEY J.V., WILLIAMS J.O.
The abnormal cytological smear, a four year study.
Amer. J. Obst. Gyn. Oct. I963, 87/3, 320-325.

D.38a - Mc GREGOR J.E.
Detection of cervical carcinoma in the general populati
Brit. Med. J. I, I963, I63I-I636.

D.38b - Mc GREGOR J.E.
A study of clinically and cytologically detected cervical cancers in the city of Aberdeen.
Acta cytol. (Philad.), 1966, 10, 246-247.

D. 38c - Mc GREGOR J.D., FRASER J.E., PANI E.M.F.
The cytopipette in the diagnosis of early cervical carcinoma.
Lancet, 1966, I, 252-256.

D.39 - GRANT M.S.
Cytology in prevention of cancer of the cervix.
Brit. Med. J. 1963, I, 1637-1640.

D.40 - ULM R.
Findings in the Vienna cytodiagnostic gynecological centre 1958-1961.
Krebsarzt 1963, 18, 94-102.

D.41 (561) - PSHENICHNIKOVA A.S.
Our experience in prevention of malignant tumours of female genitals.
8ème Congrès International contre le cancer - Moscou 1962.
Unio Intern. Contra Cancrum, 1963, VOL.19 n° 5, 914-915.

D.42 (162) - DOBEK S.
Colpophotography of preinvasive cancer of the cervix uteri.
8ème congrès International contre le Cancer - Moscou 1962.
Unio Intern. Contra Cancrum, 1963, VOL.19, n° 5, 1399-1401.

D.43 (538) - OLINYA M.J., SOPILNYAK M.G.
Triennal experience of work at inspection and consulting rooms for women in the Latvian SSR.
8ème Congrès International contre le Cancer. Moscou 1962.
Unio Inter. Contra Cancrum, 1963, VOL.19, n°5, 929-93.

D.44 (349) - KHA-TI LIN, KAO JUN-CHUAN, CHANG CHIH-FEN,
Mass survey for the cancer of cervix uteri in China
8ème Congrès International contre le cancer - Moscou 1962.
Unio Intern. Contra Cancrum, 1963, VOL.19, n°5, 902-905.

D.45a - SEDLIS A., WEINGOLD A.B., WILSEY D.H., STONE H.L.
Cytologic screening.
Cancer, 1963, 17, 152-158.

D.45b - SEDLIS A.
Cytological screening for cervical cancer in a municipal hospital.
Cancer (Philad.) 1964, 17, 152-158.

D. 46 - BRESLOW L., HOCHSTIM J.R.
Socio-cultural aspects of cervical cytology in Alameda County, Calif.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 1964, 79, 107-112.

D.47 - SALZER I.
Results of uterine cytologicalexamination of 29.302 women reported to a cytology registry in Metro, Detroit.
J. Mich. Med. Soc. 1964, 63, 4, 282-289.

D.48 - KERN G.
Carcinoma in situ. Fundamentals and Practice.
Berlin 1964.

D.49a (689) - SULLIVAN J.J.
Discussion : Incidence of carcinoma in situ.
Symposium on carcinoma insitu.
Acta cytol., Mars avril 1962, 183-187.

D.49b - Mc INDOE
A cervical cytology screening programme in the Thames Area.
N.Z. Med. J. 1964, 63, 6-13.

D.49c (462) - Mc INDOE W.A.
A cervical cytology screening programme in the Thames Area, second and third years of study.
N.Z. Med. J. 1966, 65/410, 647-651.

D.50a - GARRETT W.J.
Symptomless carcinoma of the cervix.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 1964, 71, 517-528.

D.50b - RAPHAEL M.
A cancer detection service for working women with a report on the first 1.000.
Med. J. Aust. 1967, 1, 120-123.

D.5I - NASIELL M., NORMANN P., RINGERTZ N.
Diagnosis of cancer of the cervix in a group of symptomless women.
Nord. Med. I964, 7I, 425-427.

D.52a - KOCH F., STAKEMANN G.
A population screening for carcinoma of the uterus with the irrigation smear technique.
Dan. Med. Bull. I964, II, 209-2I3.

D.52b - KOCH F., STAKEMANN G.
Population screening for cervical carcinoma in the borough of Frederiks bay.
Acta Obst. Gyn. Scand. I967, 46, Supp. 9,77-84.

D.53 - NIELSEN B.G.P., KOCH F.
The early diagnosis of cancer of uterine cervix in general practice.
Ugeskr Laeg. I964, I26, 549-554.

D.54a - TORTORA M.
Our experience with early diagnosis of uterine carcinoma. Results of a mass investigation carried out in I4.839 women of the province of Ferrara.
Arch. Obst. Gynec. I964, 69, I, I-5.

D.54b - TORTORA M.
Results of a mass screening for uterine cancer by vaginal smear in the province of Ferrara, Italy.
Arch. Obst. Gyn. I965, 70, I, I-9.

D.55 - FRIDMAN I.A.
The results of cytological screening of women in rural areas (Russian).
Vopr. Onkol. I964, I0, 9, 98-I02.

D.56 (345) - KERN G., RISSMANN E., HUND G.
Cytology in the early diagnosis of cancer of the female genital organs (Allemand).
Arch. Gynak. I964, I99/5, 502-525.

D.57 (560) - PRUDENTE A.
Community programs to control cancer of the cervix.
Rev. Inst. Nac Cancer (Mexique) I964, I6, 475-484.

D.58 - KOPROWSKA I.
Assignment report on a mission to Iran - avril-mai I964.
WHO Document EM/CANCER, I964, II8.

D.59a - ASHWORTH M.W.
Presymptomatic diagnosis of carcinoma of cervix.
Med. Wld. (London), 1964, 101, 103-104.

D.59b - ASHWORTH M.W.
Cervical smear campaign in a group practice.
Brit. Med. J. 1966, II, 1454.

D.59c - SMITH J.P., MUSKETT J.M., BASS [illegible] B.C.
Evolution of a community screening project.
Lancet 1965, II, 74-75.

D.59d - MUSKETT J.M., CARTER A.W., DODGE O.G.
Detection of cervical cancer by irrigation smear and cervical scraping.
Brit. Med. J. 1966, II, 341-342.

D.59e - JONES A.E., BROWN C.H.
Screening for cancer of the cervix at local authority clinics in Manchester.
Lancet, 1965, I, 7384,543.

D.60 - CULLINAN T.R., MONTGOMERY B.A.
Cytology and the general practitioner.
Brit. Med. J. 1965, II, 1525-1527.

D.61a - OLLER L.Z.
Routine exfoliative cytology for cancer and trichomonas detection at a clinic for veneral diseases.
Brit. J. Vener. Dis. 1965, 41, 304-308.

D.61b - LUMB K.
Exfoliative cytology. A local health authoritys participation in a cytological screening service.
Roy. Doc. Hlth. J. 1966, 86, 28-32.

D.62a - BODDINGTON M.L., COWDELL R.H., SPRIGGS A.I.
Development of carcinoma of the cervix uteri, observations resulting from cytological examination of 10.000 cervical smears.
Brit. J. Cancer 1960,14, 151-164.

D.62b - HALL C.E., WARIN J.F.
Cervical cytology review of the first year of a comprehensive screening programme undertaken by a local hlth authority.
Med. Offr. 1966, 116, 181-183.

D.63 - RIOTTON G.
Réflexions sur la prévention, le dépistage et le diagnostic précoce des cancers gynécologiques.
Méd. Hyg. (Genève), I965, 23, 544-545.

D.64 (262) - HILFRICH H.J., [illegible] H.J.
Moderne fruhdiagnosti und verschiebung der stadien verteilung beim kollumka zinom.
Geburtsch V. Frauenheilk, I965, 25/II, I04I-I049.

D.65 - STORMBY N.G.
Cytological laborat ries in Sweden.
Nord. Med. I965, 74, 745.

D.66 - GONZALEZ, MERLOJ.
5 years experience in the early diagnosis of carcinoma of cervix uteri.
Arch. Fac. Med. Madr. I965, 8, I97-208.

D.67a - BREDAHL E., KOCH F.J., STAKEMANN G.
Cancer detection by cervical scraping, vaginal pool smears and irrigation smears.
A comparative study.
Acta cytol.(Philad.), I965, 9, I89-I93.

D.67b - KOCH F., STAKEMANN G.F.
The detection of uterine cervical carcinoma by means of the "irrigation smear".
Krebsarzt I965, 20, 2, 86-90.

D.67c - KOCH F., STAKEMANN G.
Population screening for cervical carcinoma in the borough of Frederiksberg.
Acta obst. Gyn. Scand. I967, 46, Supp.9, 77-84.

D.67d - BREDAHL A.E.
Vaginal cytologic examination in pregnancy with reference to preventive treatment of cervical cancer.
Ugeskr. Laeg. I965, I27, I247-I253.

D.68 (364) - KOCH F.
The population screening for cervical carcinoma in the borough of Frederiksberg I962-I963.
Application of the irrigation smear technique in a mass screening.
Munksgaard (Copenhague) Thèse, I966.

D.69 - RAMIOUL H., ILIEGEMS A.
Results of a campaign for the routine detection of female cancer.
Rev. Med. Liège. I965, 20, 8, 227-40.

D.70 (4II) - LAUER F.
Acervical cytology program in general practice.
Canad. Med. Ass. J. I965, 92/23, I203-I206.

D.7I - WIED G.L.
Quality control mechanism for cytology programmes.
Acta cytol. (Philad.)I965, 9, 407-4I2.

D.72 - KEGELES S.S.
Survey of beliefs about cancer detection and taking Papanicolaou tests.
PUbl. Hlth. Rep. (Wash.) I965, 80, 8I5-823.

D.73 - HANDY V.H., WIEBEN E.
Detection of cancer of the cervix : a public health approach.
Obst. Gyn. I965, 25, 348-355.

D.74a - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
A comparative study of patient-obtained vaginal irrigation and physician-obtained vaginal irrigation and cervical scrape smears in cancer of the cervix.
C.A. (N.Y.) I965, I5, I58-I60.

D.74b - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
A critical evaluation of the vaginal irrigation kit as a screening method for the detection of cancer of the cervix.
Acta cytol. (Philad), I966, I0, I49-I53.

D.74c - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
Pre-malignant conditions of the cervix uteri.
Cancer (Philad.) I967, 20, I587-I593.

D.75 - CAVANAGH D., Mc LEOD A.G.W., FERGUSON H.H.
Carcinoma of the cervix among women in their twenties. A I4 % prevalence deserves our respect.
J. Amer. Med. Ass. I966, I95, 834-836.

D.76a - MARSHALL C.E.
Effect of cytologic screening on the incidence of invasive carcinoma of the cervix in a semi-closed community.
Cancer (Philad.), I965, I8, I53-I56.

D.76b - MARSHALL C.E.
A ten-year cervical smear screening programme.
Lancet, I968, II, I026-I029.

D.76c - FIGGE D.C., BENNINGTON J.L.
A study of the epidemiology of cervical cancer.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 98, 5I6-525.

D.77 - KEGELESS S.S., KIRSCHT J.P., HAEFNER D.P.
ROSENSTOCK I.M.
Survey of beliefs about cancer detection and taking Papanicolaou tests.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.) I965, 80, 9, 8I5-23.

D.78 - SCHONBERG L.A.
Cancer of the cervix in a Mexican population.
J. Amer. Med. Ass.
I965, I9I, 84-I00.

.79 - B[illegible]ERTZ J.D.
Results of a cervical smear campaign in Wanganui.
N.Z. Med. J. I965, 64, 6I8-625.

D.80 (288) - HULKA B.S.
Detection of cervical cancer among the medically indingent.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I966, 8I/2, I43-I5I.

D.8Ia (I29) - CRISTOPHERSON W.M., HENDEZ V.H.
A local geographic study of cervical cancer.
Int. Path. (Wash.) I966, 7/4, I03-I05.

D.8Ib (I28) - CRISTOPHERSON W.M.
The control of cervix cancer.
Acta cytol. (Balt.), I966, I0/I, 8-I0.

D.82 (5I0) - NAGUIB S.M., LUNDIN Jr F.E., DAVIS H.J.
Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening program.
Obst. Gyn. (N.Y.), I966, 28/4, 45I-459.

D.83 - Mc GREGOR J.E.
A study of clinically and cytologically detected cervical cancers in the city of Aberdeen.
Acta cytol.(Balt.), I966, I0, 4, 246.

D.84 - LINDEN G., DUNN J.E.
Earlier diagnosis of cervical cancer. An analysis of reports to the california tumor registry from I942 to I963.
Calif. Med., I966, I05, 5, 33I-36.

D.85 (I70) - EARLE R.J., INGALLS T.H.
Cancer of the cervix. A community approach.
New Engl. J. Med. I966, 274/I6, 896-898.

D.86 - WRIGHT R.W.
The establishment of the cancer detection centre in a private general hospital.
Ca (N.Y.) I966, I6, 62-63.

D.87 - NAGUIB S.M., LUNDIN F.E., DAVIS L.J..
Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening programme.
Obst. Gyn. I966, 28, 45I-459.

D.88 (590) - RICHART R.M.
Colpomicroscopic studies of cervical intra-epithelial neoplasia.
Cancer, (Philad.) I966, I9, 395-405.

D.89 - HULKA B.S.
Detection of cervical cancer among the medically indigent.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I966, 8I, I43-I5I.

D.90 - KASHGARIAN M.
A survey of public awareness of uterine cytology in Memphis Shelby County.
Acta cytol. (Philad.) I966, I0, II-I4.

D.9I - KULCSAR D.D.
Survey of cytological facilities in Canada.
Canad. Med. Ass. J. I966, 94, II28-I23I.

D.92 - ANDERSON G.H., KRAKAVER K.
The irrigation smear in office and clinic patients. A preliminary study.
Acta Cytol. (Philad.), I966, I0, 4I8.

D.93 - KIRKLAND J.A.
The cytological and histological diagnosis of dysplasia, carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the cervix.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn. I966, 6, I5-I9.

D.94 - VACHAK, VALES B., VONDRAK Z.
Use of the serial oncologic cytology to avoid the escape of preancerosis of the uterine cerva during population screening in practitioner's work.
Os. Gynek. I966,3I, 644-649.

D.95 - MEDURI B.
Comparaison between a cariologic diagnosis and some cytologic techniques for detecting carcinoma of the uterus.
Minerva Med. I966, 57, I724-I728.

D.96 - CERVICAL CYTOLOGY SYMPOSIUM
Hlth. Educ. J. I966, 25, I62-I76.

D.97 - Mc GREGOR J.E.
Age for cervical screening.
Lancet, I966, II, I08I-I082.

D.98 - ACKLAND N.A.
A cervical smear service.
Occup. Hlth. I966, I8, 9-II.

D.99 - Mc ELHATTON P.
Cervical smears in general practice.
Brit. Med. J. I966, II, I072.

D.I00 - NEWMARK R.W.
A cervical smear campaign in general practice.
J. Coll. Gen. Pract. I966, I2, 86-90.

D.I0I - OSBORNE G.R., LEYSHON V.N.
Domiciliary testing of cervical smears by home nurses.
Lancet, I966, I, 256-257.

D.I02 (5) - AITKEN, SWAN J., BAIRD D.
Cancer of the uterine cervix in Aberdeenshire. Aetiological aspects.
Brit. J. Cancer, I966, 20/4, 642-659.

D.I03 (I05) - CAMPION J. FLAMANT R.
Le dépistage sytématique du cancer du col de l'utérus (aspects épidémiologiques).
Bull. de l'INSERM, I966, 2I, n°5, 977-994.

D.I04a - FLAMANT R., LASSERRE O, LEGUERINAIS J.
Résultats d'une enquête de morbidité par cancer dans trois départements français. Calvados, Manche, Marne.
Bull. de l'INSERM, I966, 2I, n°I, I3I-I50.

D.I04b (476) - [illegible]CLOLET J.
Le dépistage du cancer gynécologique lors des examens de santé pratiqués par la Caisse Primaire Centrale de Securité Sociale de la Région Parisienne.
VIIème Congrès National des médecins des Centres de Santé, Octobre I967.

D.I05 (I32) CROSS H.E.
Cancer of the cervix in an Amish population.
Cancer, I968, 2I, I02-I08.

D.I06 - FULGHUM J.E.
Cervical cancer detection though cytology. A puplic health approach.
Jacwsouville Fla. (PM.MTU), I967.

D.I07 - ANDERSON W.A.D., GUNN S.A.
Cancer of the cervix. Time interval in repeating a cytology smear.
C.A. (N.Y.) I967, I7, I50-I56.

D.I08 - PORTER J.E.
Incidence trends in cancer of the uterus.
Trans. New Engl. Obst. Gyn. I967, 2I, 39-49.

D.I09a (I2) AMER. J. PUBL. HLTH.
Epidemiology of cancer of the cervix.
Amer. J. Publ. Hlth. I967, 57/5, 79I-848.

D.I09b (680) - STAMLER J. FIELDS C., ADELMAN S.L.
"The dimensions of the problem : mortality and morbidity from cancer of the cervix"
(Epidemiology of symposium on cancer of the cervix).
Amer. J. Publ. Hlth. I967, 57/5, 79I-803.

D.II0 (I66)DUNN J.E., MARTIN P.L.
Morphogenesis of cervical cancer. Findings from San Diego County cytology registry.
Cancer, I967, 20, I899-I906.

D.III (460) - Mc CAUGHEY R.S., DALE E.H.
The annual papanicolaou smear.
Cancer Bull. I967, I9/6, II4-II5.

D.II2 (459) - MATTINGLY R.F., BOYD A., FRABLE W.J.
The vaginal irrigation smear : a positive method of cervical cancer control.
Obst. Gyn. (N.Y.) I967, 29/4, 463-470.

D.II3 (432) - LIU W.
Positive smears in previously screened patients (certain cytologic findings of public health importance).
Acta Cytol., I967, VOL.II, n° 3, I93-I98.

D.II4 - NURUL ISLAM A.K.M.
Cytological diagnosis of cancer. A comparison of figures from U.S.A., UK and East Pakistan.
E. PaK. Med. J, I967, II, I3I-I35.

D.II5 - DUCK E.F.
Bahamas approach to cervical cytology.
W. Indian Med. J. I967, I6, I62-I65.

D.II6 (444) - MANI S.
Cancer of uterine cervix in Indian women.
Cancer (Philad.), I967, 20, 623-626.

D.II7 (I) - ABOU-DAOUD K.T.
Epidemiology of carcinoma of the cervix uteri in Lebanese Christians and Moslem.
Cancer (Philad.), I967, 20/I0, I706-I7I4.

D.II8a(6I9) - RYAN T.J.
The analysis of 326.333, cervical smears.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn. I967,7, I79-I83.

D.II8b - RYAN T.J., BOOTH J.C.
Mass creening for cervical cancer : five years experience in New South Wales.
Med. J. Aust. I967, 2, 485-488.

D.II8c - RAPHAEL M.
A cancer detection service for working women, with a report on the first I.000.
Med. J. Aust. I967, 54, I/3, I20-I23.

D.II9 - WORTH A.J., BOYES D.A., FIDLER H.K.
The acceptance of the cervical cytology screening programme in the province of British Columbia.
Jul. Obst. Gyn. Brit. Cmwlth. I967, VOL 74, n°4, 479-486.

D.I20a(95) - Brit. Med. Bull.
Screening for cervical cancer.
Brit. Med. Bull. I967, 2/5555, 782-783.

D.I20b - ROMAN T.N., LATOUR J.P.A.
The effect of early diagnosis on survival statistics in carcinoma of uterine cervix.
Amer. J. Obst. Gyn., I967, 97, 739-749.

D.I2I - ANDERSON G.H., KRAKAVER K.
The irrigation smear. A new cytodiagnostic techiniquc for the detection of cancer of the uteri cervix.
Canad. Med. Ass. J., I967, 96, 268-272.

D.I22 - RAURAMO L.
Treatment of finding in mass screenings for cervical carcinoma of the uterus.
Suom. Laak. L. I967, 22, 884-886.

D.I23 (338) - KAURANEMI T.
Mass creening for early detection of uterine carcinoma (finlandais).
Suom. Laak. L., I967, 22/9, 887-894.

D.I24 - NESSELT O.T., HOEG K.
Mass screening for cancer and precancerous conditions of cervix uteri. A preliminary report.
Acta Cytol. (Balt.) I967, II/I, 39-40.

D.I25 - BRANDT - NIELSEN E., WOLTHERS H.
Cancer detection by cervical scrapings and irrigation smears. A comparative study comprising I225 patients.
Acta Obst. Gyn. Scand., I967, 46, supp. 9, 85-92.

D.I26 - THORARINSSON A., JENSSON O., BJARNASON O.
A mass survey of the incidence of cervical carcinoma.
Nord. Med. I967, 78, I608-I6II.

D.I27 - GOMORI Z.
Die carcinomadiagnose mit hilfe der vaginal cytologie.
Gynaecologia (Basel), I967, I64/4, 23I-239.

D.I28 (47) - BACIC M., BAGOVIC P., VODOPI J.A.
Systematic controlled examination of women for the prevention of cervical cancer, (Zagreb).
Lijecn-Vjesn. I967, 89/3, 2I5-22I.

D.I29a (243) - GROSS K., HALROVA D., WOLFOVA H.
Ten years of gynecologic cancer detection.
Acta cytol. (Balt.) I967, II/I, I6-2I.

D.I29b - KRALOVA A.
Experiences with pre-biotic methods in depistage of cancer of the uterine cervix.
Cs. Gynek., I967, 32, 696-698.

D.I30 - KOWALSKI T., PARVCH A.
The value of mass cytodiagnostic examinations in the detection of uterine cervix cancer.
Ginek. Pol., I967, 38, 268-277.

D.I3I - LALTONI C., PERETTI S.
Compaign for the primary diagnosis of tumour of the uterus in Bologna and Province. First part : Organizational aspects.
Am. Sanita Pubbl., I967, 28, I89-24I, 289-3I3.

D.I32 (437) - Mc GREGOR J.E.
Cervical carcinoma. The beginning of the end.
Lancet, I967, 2/7, 529, I296-I299.

D.I33 - BOYD J.T.
Cervical screening for carcinoma. A comparaison of cytological and enzyme (6 phosphogluconate deshydrogenase) methods and clinical findings.
Brit. Med. J. I967, II, 785-792.

D.I34 - KEIGHLEY E.
Carcinoma of the cervix among prostitutes in a women's prison.
Brit. J. Vener. Dis. I968, 44, 254-255.

D.I35 - Mc TAGGART J.M., LYONS J., RICHARDS F.G.
A comprehensive cervical cytology survey in a small country town.
Med. Offr., I968, I20, 33I-333.

D.I36 - GRANT G.L.
A cervical cytology survey with good community response.
Med. Offr., I968, II9, I9I-I93.

D.I37 - ROBERTSON J.H., CROZIER E.H.
Cervical cancer screening in Northern Ireland.
Ulster Med. J., I968, 37/2, I36-I45.

D.I38 (624) - SALL S., PINEDA A., SEDLISA, STONE M.L.
Impact of a cytologic screening program on a gynecologic malignancy service.
Cancer (Philad.), I968, 22/6, II20-II25.

D.I39 (I0I) - BURNS E.L., HAMMOND E.C., PERCY C.
Detection of uterine cancer. Results of a community program of I7 years.
Cancer (Philad.), I968, 22/6, II08-III9.

D.I40 (255) - HAMMOND E.C., BURNS E.L., SEIDMAN H., PERCY C.
Detection of uterine cancer. High and low risk groups.
Cancer (Philad.), I968, 22/6, I096-II07.

D.I4I (764) - WELLS A.H., KUNDEL D.W., HELWIG K.L., MICHALLIS D.L., GOLDSMIDT V.G.
Smears from the cervix. Cancer cell detection.
Minn. Med. I968, 5I/I, 25-29.

D.I42 (69) - BIVENS M.D., FLEETWOOD H.O.
A IO years survey of cervical carcinoma in Indian of the Soutwest.
Obst. Gyn. N.Y., I968, 32/I, II-I6.

D.I43 (452) - MARSHALL C.E.
A ten year cervical smear screening programme.
Lancet, I968, VOL. 2, I026-I029.

D.I44 - ANGEVINE J.M.
Exfoliative cytology and carcinoma of the uterine cervix.A review of the cytology service at Fitzsimons general hospital from I955, through I964.
Milit. Med., I968, I33, 23I-237.

D.I45 - NAGUIB S.M., GEISER P.B., COMSTOCK G.W.
Response to a programme of screening for cervical cancer.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I968, 83, 990-998.

D.I46 (48I) - MOGHISSI K.S., MACK H.C., PORZAK J.P.
Epidemiology of cervical cancer study of a prison population.
Amer. J. Obst. Gyn. I968, I00, 607-6I4.

D.I47 - BARRON B.A., RICHART R.M.
A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases.
J. Nat. Cancer Inst. I968, 4I, I343-I353.

D.I48 (II) - AMERICAN CANCER SOCIETY
Conference on early cervical Neoplasia (Sept.68).
Amer. Cancer Soc. - CHERRY HILL N.J.
Obst. Gyn. Survey, I969, VOL.24, n°II.

D.I49 (293) - HULME G.W., EISENBERG H.S., CAMPBELL P.
Carcinoma in situ of the cervix in Connecticut.
Amer. J. Obst. Gyn., I968, VOL.I02,n° 3, 4I5-425.

D.I50 (7I5) - TOW SIANG, TAN CHENG.
The prevention of invasive cancer of the uterine cervix.
Singapore Med. J., I968, 9/3, 206-2I0.

D.I5I - KAWASHIMA Y.
Mass cervical cancer screening program by irrigation smear in Japan.
Obst. Gyn. I968, 32, I7-23.

D.I52 (43) - AYRE J.E., BU ROWES J.T.
Preliminary report on detection and elimination programme on cervical cancer in the Cayman Islands.
W. Indian Med. J., I968, I7/I, 2I-25.

D.I53 (726) - VAILLANT H.W., CULLINS G., T.M., RICHART R.M.
An island-wide screening programme for cervical neoplasia in Barbados.
Amer. J. Obst. Gyn., I968,7, 943-946.

D.I54 - ALVAREZ ACEVEDO J.
A uterine cervical cancer control programme at the "A" Health Centre.
Torreon Coahuila.
Salud Publ. Mex., I968,I0, 639-650.

D.I55 - ROCKEY T.
Cervical cytology in Natal : a progress report
S. Afr. Med. J., I968, 42, 807-8II.

D.I56 (I87) - FJAERTOFT E.
Cancer of the cervix. Epidemiologic case report.
Cancer, I968, VOL.2I, n°4, 682-683.

D.I57 - STORMBY N.F.
Computers in cervical cytology services.
WHO document, EVRO, I968, 3092/I2.

D.I58 - CHIRICUTA I., GALATIRN, GALATIR S.
Possibilities for the improvement of cytological diagnosis by trypsinization of lesions of the uterine cervix suspected of malignancy.
Obst. Si Gyn., I968, I5, I7-22.

D.I59 - MUNTEANU S.
The value of compulsory sytematic oncologic consultations. Aspects encountered in a department specialized in the early diagnosis of cancer of the cervix uteri.
Oncologia Si Radiol., I968, 7, 459-465.

D.I60 - NISEWIECZ L.
The evaluation of detectibility of the uterine cervix cancer in warsaw town area in the years I965-I966.
Ginek. Pol., I968, 39, 763-766.

D.I6I (7I4) - TORTOVA L.
"Expérience de la clinique Gynécologique de l'Université de Ferrare dans le dépistage du cancer de l'utérus.
Ier Symp. Internat.
Dépistage du cancer. Spa Masson, I968, 9I-95.

D.I62a (7I4b) - FASSIN Y.
Aperçu des résultats de l'activité de la clinique de dépistage de l'institut J.Bordet.
Ier Symp. Internat. Dépistage du cancer.
Spa Masson, I968, 678-687.

D.I62b - MALDAGNE H.Q., PHAM, HUART E., SALOMON J.
Dépistage cytologique du cancer gynécologique.
Ier Symp. Internat. Dépistage du cancer.
Spa Masson, I968,87-90.

D.I62c - RAMIOUL H., PORTELANGE P.
Analyse de I0.000 examens de dépistage anticancéreux sytématique pratiqués au centre verviétois de prophyläxie anticancéreuse.
Comptes rendus du Ier Symp. Internat. sur le dépistage du cancer.
Spa, I968, 630-649.

D.I63 (446) - MALINAS Y.
"Intérêt du frottis vaginal sytématique chez des malades consultant en gynécologie".
Ier Symp. Internat. Dépistage du cancer.
Spa Masson, I968, 96-I00.

D.I64 (6II) - ROUQUETTE C., GUILLOUX A., LEM.
Enregistrement et analyse statistique des cancers de la sphère génitale à l'Institut Gustave Roussy.
Rev. Franc. Gyn. I968, 63/4, I8I-I86.

D.I65
FRADIN J., MONDON R., ISIDOR P.
Cytologie cervico-vaginale du dépistage dans un centre non spécialisé en oncologie.
Comptes rendus du Ier Symp. Internat. Dépistage du cancer.
Spa Masson, I968, I0I-I08.

D.I66 (477) - MICHOLET J.
Prévention et dépistage des cancers gynécologiques.
Médecine Mondiale, I968, n°26, 48-5I.

D.I67 (457) - MATHIEU J.,MOUSSELON J., HAGUR P., MINASSIAN J.
Premiers résultats du dépistage cytologique des néoplasmes du col utérin aux stades infracliniques.
Lyon Chir., I968, 64/3, 340-35I.

D.I68 Problèmes posés par l'évaluation d'actions de santé publique destinées à favoriser le diagnostic précoce du cancer.
(sein et col utérin).
Bull. de l'INSERM, I969, T24, n°4, I027-I066.

D.I69 - VAN DEN BOSCH J.TH.M.
The cytologic examination of carcinoma in situ of the cervix uteri.
T. soc. Geneesk., I969, 47, 47-5I.

D.I70 - KAERN T., BREDHL E., SCHAFFER B.
Cytological screening during pregnancy for cervical cancer and the diagnostic and therapeutic consequences.
Ugeskrift for Laeger, I969, I3I, 922-928.

D.I7I - RINGERTZ N.
Planning of national cytologic cervical cancer detection in Sweden.
Acta cytol. (Philad.), I969, I3, II7-II8.

D.I72 - BJERRE B.
Studies on population screening for early carcinoma of the uterine cervix.
Acta Obst. Gyn. Scand. I969, 48, suppl. 6, 5-I40.

D.I73 - BENASCO NAVAL C.
Cytology III in female genital tract cancer control.
Acta gyn. (Madrid), I969, 20, I-5.

D.I74 - VILAR DOMINGUEZ R.
Early uterine case finding campaign by a social security gynecological team.
Acta Gin. (Madrid), I969, 20, 27-36.

D.I75 - MACCIOTTA M., BERTAGLIA A., DE GAETANI C.F.
Detection of carcinoma of the cervix.
Minerva Med., I969, 60, 2765-2768.

D.I76 (667) - SKOBLYA E., KORSHUN K.Z.
The value of cytologic diagnosis in recognition of cancer of the uterine cervix in prophylactic examination.
Vop. Onkol., I969, I5, 69-70.

D.I77 (70) - BLEIZER V.D.
Detection of uterine cancer under polyclinic conditions (russe).
Vop. Onkol., I969, I5, 72-75.

D.I78 (724) - VACHA
Results of mass screening for uterine precancerous conditions in Czechoslovakia during I953-I967.
Sborn Ved Praci lek. Fak. Hradci Kraloué Univ.
I969, I2, 557-66.

D.I79 - COLLINSON V.F.
A cervical cytology survey in general practice.
J. Roy Coll. Gen. Pract., I969, 2, 255-256.

D.I80 - Mc LAREN H.C.
Positive smear in pregnancy.
Brit. Med. J., I969, II, 2I6-2I7.

D.I8I - WILLIS J., WOODS J.
Cervical cytology in Belfast.
J. Irish Med. Ass., I969, 62, I73-I74.

D.I82 - CONNON A.F.
Two-year survey of a cervical cancer detection clinic.
Med. J.Aust., I969, I, 289-295.

D.I83 - HALL J.E., BOYCE J.G., NELSON J.H.
Carcinoma in situ of the cervix uteri : a study of 409 patients.
Obst. Gyn., I969, 34, 22I-225.

D.I84 - GUSBERG S.B.
Automated cytologic screening for uterine cancer.
Obst. Gyn.,,I969, 34, 284-287.

D.I85 - MAYNARD J.M.
Cervical screening with the Davis Pipet on a door to door basis.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), I969, 84, 553-557.

D.I86 - NAIB Z.M., NAHMIAS A.J., JOSEY W.E.
Genital herpetic infection association with cervical dysplasia and carcinoma.
Cancer, I969, 23, 940-945.

D.I87 (636) - SCOTT W.J., MUNSICK R.A., STONE R.S.
Carcinoma of the cervix in american indian women.
Cancer, I969, VOL.23, n°5, I227-I232.

D.I88 (72I) - VEI Y.
Mass screening of uterine cancer, from the aspect of cytodiagnosis.
Jap. J. Cancer Clin., I970,I6, I80-5.

D.I89 (52I) - NEMES J.
Early diagnosis of cervix cancer based on the study of I0.000 cases (Hongrois).
Orv. Hetil, I970, III, 788-94.